



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 650 265 A5

⑤ Int. Cl.⁴: C 07 K 1/06
C 07 K 5/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

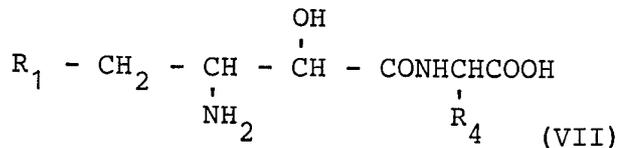
// A 61 K 31/195

⑫ PATENTSCHRIFT A5

<p>⑰ Gesuchsnummer: 10433/79</p> <p>⑳ Anmeldungsdatum: 22.11.1979</p> <p>㉓ Priorität(en): 25.11.1978 JP 53-145509 13.12.1978 JP 53-153157</p> <p>㉔ Patent erteilt: 15.07.1985</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.07.1985</p>	<p>⑦③ Inhaber: Nippon Kayaku Kabushiki Kaisha, Chiyoda-ku/Tokyo (JP)</p> <p>⑦② Erfinder: Umezawa, Hamao, Nerima-ku/Tokyo (JP) Aoyagi, Takaaki, Fujisawa-shi/Kanagawa-ken (JP) Shirai, Tadashi, Musashino-shi/Tokyo (JP) Nishizawa, Rinzo, Toshima-ku/Tokyo (JP) Suzuki, Masao, Suginami-ku/Tokyo (JP) Saino, Tetsushi, Yono-shi/Saitama-ken (JP)</p> <p>⑦④ Vertreter: Ritscher & Seifert, Zürich</p>
--	--

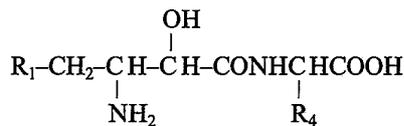
⑤④ Verfahren zur Herstellung von substituierten threo-3-Amino-2-hydroxybutanoylaminoessigsäuren.

⑤⑦ Zur Herstellung von substituierten threo-3-Amino-2-hydroxybutanoyl-aminoessigsäuren der Formel (VII), deren Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, wird nach einem mehrstufigen Verfahren mit den in Anspruch 1 bzw. 2 angegebenen Schritten gearbeitet. Die Erfindung bietet ein für die technische Produktion geeignetes Verfahren zur Herstellung der teilweise bekannten und als Pharmazeutika verwendbaren Zielstoffe.

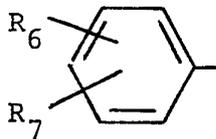


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten threo-3-Amino-hydroxy- butanoylaminoessigsäuren der Formel (VII)

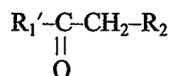


in der R₁ Naphthyl oder eine Gruppe der Formel

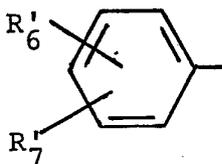


ist, wobei R₆ und R₇ einzeln Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Phenyl darstellen und R₄ Alkyl mit 3 bis 4 C-Atomen oder 3-Guanidinopropyl bedeutet, gekennzeichnet durch

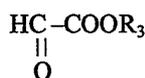
(A) Umsetzung eines N-geschützten 2-Oxoethylamins der Formel (I)



in der R₁' Naphthyl oder eine Gruppe der Formel



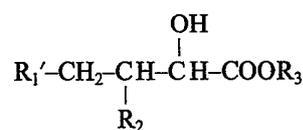
ist, worin R₆' und R₇' einzeln Wasserstoff, Halogen, Amino oder geschütztes Amino, Hydroxy oder Acyloxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Phenyl sind und R₂ geschütztes Amino ist, mit Glyoxylsäure oder deren Ester der Formel (II)



in der R₃ Wasserstoff oder ein Esterrest ist, zur Bildung einer threo-3-geschützten Amino-2-hydroxy-4-oxobutansäure oder deren Ester der Formel (III)



(B) Reduktion der Verbindung der Formel (III) und, wenn die aminoständige Schutzgruppe durch die Reduktion entfernt wird, erneuter Schutz der Aminogruppe zur Bildung einer threo-3-geschützten Amino-2-hydroxybutansäure oder deren Ester der Formel (IV)



(C) wenn R₃ ein Esterrest ist, behandeln zur Gewinnung einer threo-3-Amino-2-hydroxybutansäure der Formel (V)

2



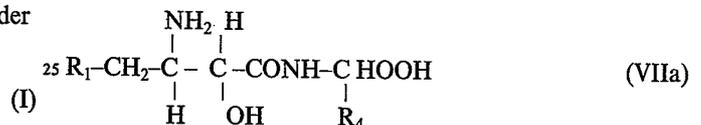
(VII) in der R₂ geschütztes Amino ist, (D) Kondensieren der Verbindung der Formel (V) mit einer Aminoessigsäure der Formel (VI)



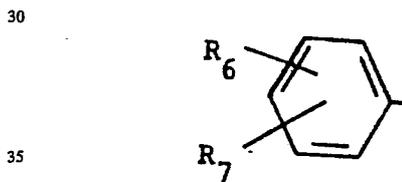
in der die für die Umsetzung nicht relevanten Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, und

(E) Abspaltung der vorhandenen Schutzgruppen zur Bildung der Verbindungen der Formel (VII).

2. Verfahren zur Herstellung von substituierten (2S,3R)-threo-3-Amino-2-hydroxy-butanoylaminoessigsäuren der Formel (VIIa)

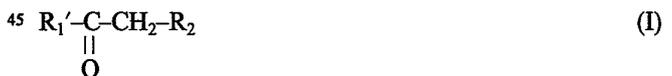


in der R₁ Naphthyl oder eine Gruppe der Formel

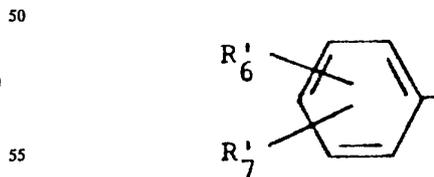


ist, wobei R₆ und R₇ einzeln Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Phenyl darstellen und R₄ Alkyl mit 3 bis 4 C-Atomen oder 3-Guanidinopropyl bedeutet, gekennzeichnet durch

(A) Umsetzung eines N-geschützten 2-Oxoethylamins der Formel (I)



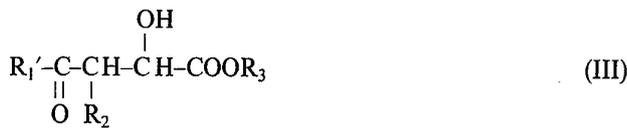
in der R₁' Naphthyl oder eine Gruppe der Formel



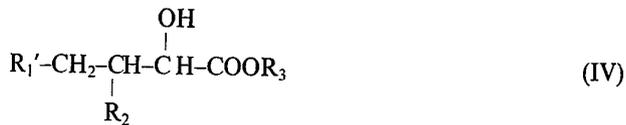
ist, worin R₆' und R₇' einzeln Wasserstoff, Halogen, Amino oder geschütztes Amino, Hydroxy oder Acyloxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Phenyl sind und R₂ geschütztes Amino ist, mit Glyoxylsäure oder deren Ester der Formel (II)



in der R₃ Wasserstoff oder ein Esterrest ist, zur Bildung einer threo-3-geschützten Amino-2-hydroxy-4-oxobutansäure oder deren Ester der Formel (III)



(B) Reduktion der Verbindung der Formel (III) und, wenn die aminoständige Schutzgruppe durch die Reduktion entfernt wird, erneuter Schutz der Aminogruppe zur Bildung einer threo-3-geschützten Amino-2-hydroxybutansäure oder deren Ester der Formel (IV)



(C) wenn R_3 ein Esterrest ist, behandeln zur Gewinnung einer threo-3-Amino-2-hydroxybutansäure der Formel (V)



in der R_2 geschütztes Amino ist, sowie Behandlung zur Trennung in optische Antipoden,

(D) Kondensieren der Verbindung der Formel (V) mit einer Aminoessigsäure der Formel (VI)



in der die für die Umsetzung nicht relevanten Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, und

(E) Abspaltung der vorhandenen Schutzgruppen zur Bildung der Verbindungen der Formel (VIIa).

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 oder R_1' in den Formeln (I), (III), (IV), (V) und (VII) bzw. (VIIa) Phenyl oder p-Hydroxyphenyl, R_3 in den Formeln (II), (III) und (IV) Wasserstoff oder einen Esterrest, R_2 in den Formeln (III), (IV) und (V) geschütztes Amino und R_4 in den Formeln (VI) und (VII) bzw. (VIIa) Isobutyl oder 3-Guanidinopropyl bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) geschütztes 2-Oxo-2-phenylethylamin, die Verbindung der Formel (II) Glyoxylsäure, die Verbindung der Formel (III) threo-3-geschützte

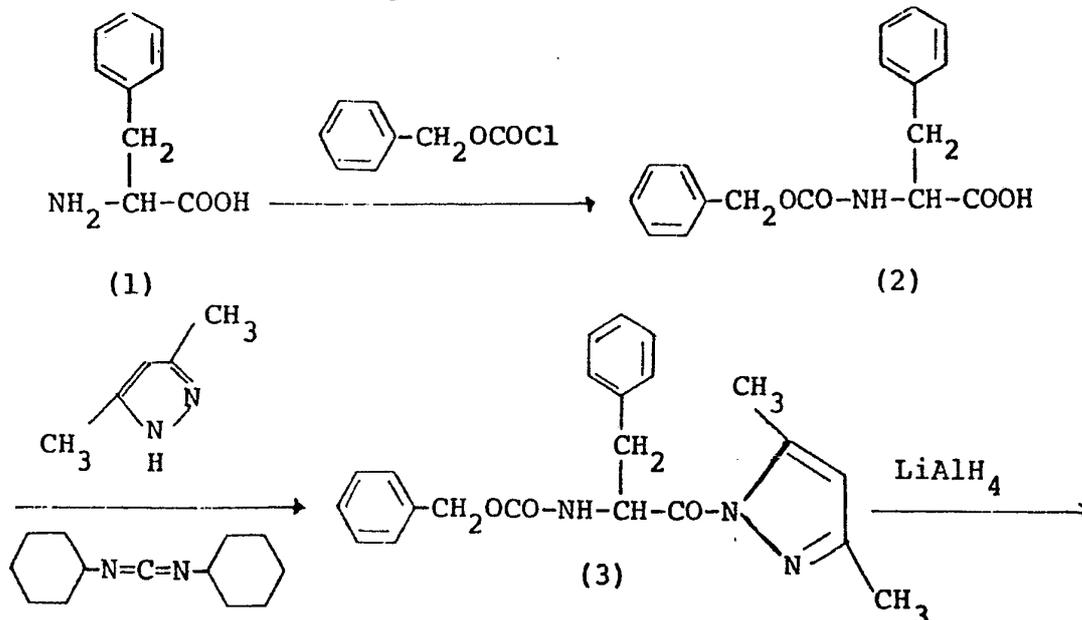
Amino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansäure, die Verbindung der Formel (IV) threo-3-geschützte Amino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure, die Verbindung der Formel (V) (2S,3R)-3-geschützte Amino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure, die Verbindung der Formel (VI) das (S)-Leucin und die Verbindung der Formel (VIIa) das (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucin ist.

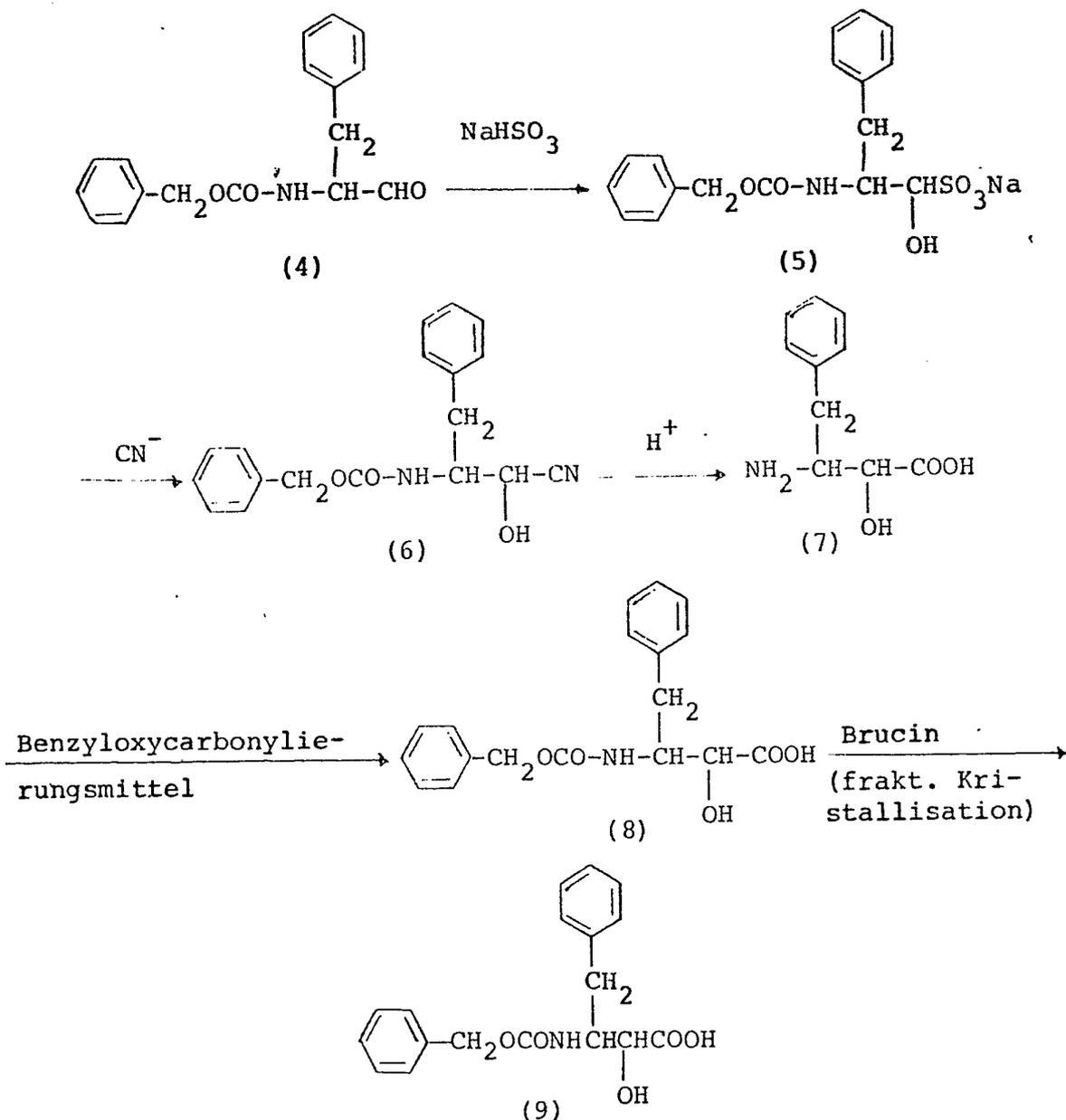
5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) ein N-geschütztes 2-Oxo-2-(4-hydroxyphenyl)-ethylamin, die Verbindung der Formel (II) Glyoxylsäure, die Verbindung der Formel (III) threo-3-geschützte Amino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-hydroxyphenyl)-butansäure, die Verbindung der Formel (IV) threo-3-geschützte Amino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)-butansäure, die Verbindung der Formel (V) die (2S,3R)-3-geschützte Amino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)-butansäure, die Verbindung der Formel (VI) das (S)-Leucin und die Verbindung der Formel (VIIa) das (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin ist.

Manche der nach dem erfindungsgemässen Verfahren herstellbaren threo-3-Amino-2-hydroxybutanoylaminoessigsäuren sind aus den US-PS Nrn. 4 029 547 und 4 052 449 sowie den GB-PS 1 510 477 und 1 540 019 bekannt.

Die (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoylaminoessigsäure (im folgenden auch kurz Bestatin genannt) ist z.B. eine besonders wenig toxische Substanz, die von H. Umezawa et al aus Kulturfiltraten von *Streptomyces olivoreticuli* als Aminopeptidase B-Inhibitor isoliert worden ist (erwähnt in US-PS 4 029 547); diese Substanz zeigt eine zunehmende Wirkung auf Immunreaktionen, wie verzögerte Hypersthesie, aktiviert die in-vivo-Abwehrmechanismen und zeigt inhibitive Wirkungen auf Krebs (siehe JP-OS Nr. 117 435/1977); es ist zu erwarten, dass diese Verbindung als Pharmazeutikum brauchbar ist.

Es ist auch bekannt, dass verschiedene 3-Amino-2-hydroxybutanoylaminoessigsäuren ausser Bestatin eine gleiche oder stärkere Inhibierungsaktivität für Aminopeptidase B wie Bestatin haben; Synthesen für solche Verbindungen sind in der GB-PS 1 510 477 beschrieben. Das dort beschriebene Verfahren liefert zwar beispielsweise (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxybutansäure als Zwischenverbindung für Bestatin nach den im folgenden angegebenen Schritten, hat aber verschiedene, weiter unten beschriebene Nachteile.





(R)-Phenylalanin (1) wird in ein Benzyloxycarbonylderivat (2) umgewandelt, das dann mit 3,5-Dimethylpyrazol unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid kondensiert wird. 3,5-Dimethylpyrazolid (3) wird mit Lithiumaluminiumhydrid zu Benzyloxycarbonyl-(R)-phenylalinal (4) reduziert, das dann durch Reaktion mit Natriumhydrogensulfit in das entsprechende Addukt (5) und dann durch Reaktion mit einem Cyanid in das Cyanhydrin (6) umgewandelt wird. Das Derivat wird unter sauren Bedingungen zu (2RS,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure (7) hydrolysiert, die dann durch Umsetzung mit einem Benzyloxycarbonylierungsmittel die (2RS,3R)-3-Benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-butansäure (8) liefert. Die Säure wird unter Verwendung von Brucin zur Gewinnung von (2S,3R)-3-Benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure (9) fraktioniert kristallisiert.

Obwohl sich dieses Verfahren im Labormassstab ohne Schwierigkeiten durchführen lässt, ist es für die grosstechnische Produktion ungeeignet, da es grosse Mengen des teuren (R)-Phenylalanins, das keine natürliche Aminosäure ist, den Einsatz von leicht entzündlichem Lithiumaluminiumhydrid für die Reduktion des Pyrazolides und die Verwendung von

hochgiftigem Cyanid in der Synthese des Cyanhydrins erfordert.

Aufgabe der Erfindung ist ein für die Herstellung grosstechnischer Mengen der genannten Zielverbindungen geeignetes und von den genannten Nachteilen freies Verfahren.

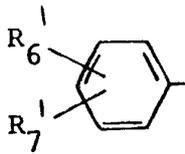
Das erfindungsgemässe Verfahren ermöglicht hohe Ausbeuten der Zielverbindungen ohne Verwendung teurer Aminosäuren, wie (R)-Phenylalanin, benötigt kein Cyanid und ist daher für die Massenfertigung sehr gut geeignet.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von threo-3-Amino-2-hydroxybutanoylaminoessigsäuren und Estern hiervon hat die in Oberbegriff und Kennzeichen von Anspruch 1 angegebenen Merkmale; die entsprechenden (2S,3R)-Isomeren werden nach dem Verfahren nach Anspruch 2 erhalten.

Bevorzugte Ausführungsformen des Verfahrens haben die in den Ansprüchen 3, 4 und 5 genannten Merkmale.

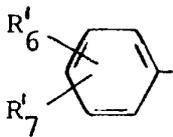
Aus Gründen der Systematik wird hier allgemein die Bezeichnung «Butansäure» anstelle von «Buttersäure» verwendet.

Im Ausgangsmaterial der Formel (I) kann R₁ eine Naphthylgruppe, z.B. 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl, oder eine Gruppe der Formel



sein, in der R_6' und R_7' gleich oder verschieden sind und die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben. Beispielsweise können R_6' und R_7' Halogen, wie Chlor, Brom und Fluor, Niederalkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen, z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy und Hexyloxy, oder Niederalkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl, darstellen. Die Niederalkoxy- oder Niederalkylgruppen können verzweigt sein.

Die Gruppe der Formel



umfasst z.B. Phenyl, Chlorphenyl, Dichlorphenyl, Fluorphenyl, Aminophenyl, Hydroxyphenyl, Methoxyphenyl, Ethoxyphenyl, n-Propoxyphenyl, iso-Propoxyphenyl, n-Butoxyphenyl, iso-Butoxyphenyl, sec-Butoxyphenyl, Methylphenyl, n-Propylphenyl, iso-Propylphenyl, n-Butylphenyl, iso-Butylphenyl, sec-Butylphenyl, Biphenyl, Dihydroxyphenyl, Dimethoxyphenyl und Hydroxymethoxyphenyl. Substituenten an den Benzolkernen können in allen Positionen stehen, d.h. in o-, m- oder p-Position; o- und m-Positionen, p- und o-Positionen oder p- und m-Positionen.

Die Schutzgruppe am geschützten Amino R_2 ist z.B. ein Acyl, wie Formyl, ein Niederalkylcarbonyl, das Substituenten, wie Halogen, tragen kann, welche die Reaktion nicht stören, z.B. Acetyl, Chloracetyl, Dichloracetyl, Bromacetyl, 2-Chlorpropionyl und 2-Brompropionyl, oder Benzoyl, das Substituenten, wie Niederalkoxy, Niederalkyl oder Halogen am Phenylring tragen, welche die Reaktion nicht stören; Niederalkyloxycarbonyl, das nicht störende Substituenten, wie Halogen, tragen kann, z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, i-Propyloxycarbonyl, i-Butyloxycarbonyl, t-Butyloxycarbonyl, t-Amyloxycarbonyl und 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl; Cycloalkyloxycarbonyl, z.B. Cyclopentyloxycarbonyl und Cyclohexyloxycarbonyl; Benzoyloxycarbonyl, das nicht störende Substituenten, wie Niederalkoxy, Niederalkyl und Halogen am Phenylring tragen kann, z.B. Benzoyloxycarbonyl, Chlorbenzoyloxycarbonyl, Nitrobenzoyloxycarbonyl, Methoxybenzoyloxycarbonyl, Methylbenzoyloxycarbonyl; Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, z.B. Methylcarbamoyl, Ethylcarbamoyl, Propylcarbamoyl und Butylcarbamoyl sowie Phenylcarbamoyl und Phthalyl. Das Alkyl und Phenyl der Phthalyl- oder Carbamoylgruppe können nicht störende Substituenten tragen, d.h. solche, die die Reaktion nicht stören.

Die oben genannten Schutzgruppen können auch zum Schutz von R_6 und R_7 dienen, wenn diese Amino- oder Hydroxygruppen sind.

Zu den für das erfindungsgemässe Verfahren geeigneten N-geschützten 2-Oxoethylaminen der Formel (I) gehören auch viele neue Verbindungen, die sich analog wie die bekannten Verbindungen aus einem Methylketon der Formel (VIII)



(VIII)

in der R_1 die obige Bedeutung hat, durch Bromieren zum entsprechenden Brommethylketon, dessen Umsetzung mit Hexamethylentetramin, Hydrolysieren zum entsprechenden 2-Oxoethylamin und folgendem Schutz von dessen Aminogruppen durch Umsetzung mit geeignetem Acylierungsmittel synthetisieren lassen.

Beispiele für Verbindungen (I) sind unter anderen:

- N-(2-Oxo-2-phenylethyl)acetamid,
- N-(2-Oxo-2-phenylethyl)benzamid,
- 10 N-(2-Oxo-2-phenylethyl)phthalimid,
- 2-Methoxycarbonylaminoacetophenon,
- 2-t-Butyloxycarbonylaminoacetophenon,
- N-[2-Oxo-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]chloroacetamid,
- 15 2-Ethoxycarbonylamino-4'-hydroxyacetophenon,
- N-[2-Oxo-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid,
- 2-t-Butyloxycarbonylamino-3'-hydroxyacetophenon,
- N-(2-Oxo-2-phenylethyl)chloroacetamid,
- 2-t-Butyloxycarbonylaminoacetophenon,
- 20 N-[2-Oxo-2-(4-chlorophenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(3-chlorophenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(4-methylphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(3-methylphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(1-naphthyl)ethyl]acetamid,
- 25 N-[2-Oxo-2-(2-naphthyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(4-fluorophenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(4-bromophenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(2-methoxyphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(3-methoxyphenyl)ethyl]acetamid,
- 30 N-[2-Oxo-2-(4-methoxyphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(2-ethoxyphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(3-ethoxyphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(4-ethoxyphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(4-n-propoxyphenyl)ethyl]acetamid,
- 35 N-[2-Oxo-2-(4-iso-propoxyphenyl)ethyl]acetamid
- N-[2-Oxo-2-(4-n-butoxyphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(4-sec-butoxyphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(2-ethylphenyl)ethyl]acetamid,
- 40 N-[2-Oxo-2-(3-ethylphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(4-ethylphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(4-n-propylphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(4-iso-propylphenyl)ethyl]benzamid,
- N-[2-Oxo-2-(4-n-butylphenyl)ethyl]acetamid,
- 45 N-[2-Oxo-2-(4-iso-butylphenyl)ethyl]benzamid,
- N-[2-Oxo-2-(4-sec-butylphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid,
- N-[2-Oxo-2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethyl]acetamid.

50

Die Esterreste von R_3 in den Verbindungen der Formel (II) unterliegen keinen besonderen Beschränkungen, solange sie die Reaktion nicht stören und meist werden Niederalkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen verwendet, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl, oder Benzyl, wobei diese Niederalkyl- oder Benzylgruppen nicht störende Substituenten, wie Halogen, tragen können.

Die Verbindung der Formel (II) sind unter anderen Glyoxylsäure oder deren Methyl-, Ethyl- oder Benzylester.

- 60 Die Reaktion von N-geschütztem 2-Oxoethylamin der Formel (I) mit Glyoxylsäure oder deren Ester der Formel (II) gemäss der Erfindung wird meist in Wasser, einem organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base durchgeführt.

65

Organische Lösungsmittel für Mischungen mit Wasser unterliegen keiner besonderen Beschränkung, solange sie mit Wasser mischbar sind; bevorzugt sind polare Lösungsmittel,

wie niedere Alkanole, z.B. Methanol, Ethanol oder Propanol; Ketone, z.B. Acetone und Methylethylketone; Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid und Dimethylsulfoxid.

Organische Lösungsmittel, in welchen die Umsetzung durchgeführt werden kann, unterliegen ebenfalls keiner besonderen Beschränkung, solange sie die Ausgangsstoffe lösen können; vorzugsweise enthalten sie zusätzlich zu den oben genannten Lösungsmittel Ester, z.B. niedere Alkylester von Essigsäure, wie Methylacetat und Ethylacetat, Äther, z.B. Diethyläther und Diisopropyläther, sowie halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff.

Die hier verwendeten Basen sind unter anderen anorganische Basen, wie Hydroxide, Carbonate und Hydrogencarbonate von Alkali- oder Erdalkalimetallen, z.B. Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Calciumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und Natriumhydrogencarbonat sowie Ammoniak, organische Basen, wie Alkalimetallsalze von organischen Säuren, z.B. Alkalimetallsalze niederer Alkylcarbonsäuren, wie Kaliumacetat, Natriumacetat, Natriumformiat und Kaliumpropionat, aromatische Amine, z.B. Pyridin, und aliphatische Amine, z.B. Trimethylamin und Triethylamin. Für die Umsetzung in Wasser oder einem wasserhaltigen organischen Lösungsmittel werden anorganische Basen, insbesondere Hydrogencarbonate von Alkalimetallen, z.B. Natriumhydrogencarbonat und Kaliumhydrogencarbonat, bevorzugt. Für die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel werden vorzugsweise organische Basen, insbesondere Alkylamine und besonders Triethylamin bevorzugt.

Die Menge der verwendeten Basen unterliegt keiner besonderen Beschränkung, solange die Reaktionslösung zwischen schwach sauer und alkalisch gehalten wird. Die Basen werden vorzugsweise in Mengen von beispielsweise 0,5 bis 10 Mol und meist in Mengen von 1 bis 2 Mol pro Mol Glyoxylsäure oder deren Ester entsprechend Formel (II) verwendet.

Die Umsetzung kann bei Reaktionstemperaturen zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt werden und wird meistens bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und etwa 60 °C durchgeführt.

Obwohl die Reaktionsdauer von der Reaktionstemperatur, den Ausgangsverbindungen und dem Lösungsmittel abhängt, ist sie nicht besonders bestimmt. Im allgemeinen ist die Umsetzung in etwa 2 bis 100 Std. und meist innerhalb von 12 bis 20 Std. bei einer Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und 60 °C vollständig.

Die Glyoxylsäure oder deren Ester gemäss Formel (II), zur Verwendung im erfindungsgemässen Verfahren, unterliegt in bezug auf ihre Menge keiner besonderen Beschränkung und kann meist innerhalb eines weiten Bereiches zwischen 0,2 und 10 Mol, vorzugsweise 1 bis 2 Mol pro Mol des N-geschützten 2-Oxoethylamins der Formel (I) verwendet werden.

Als Glyoxylsäure der Formel (II), in der R₃ Wasserstoff bedeutet, kann eine billige wässrige Lösung ohne Schwierigkeiten für die Umsetzung verwendet werden.

Durch die Umsetzung der Verbindung der Formel (I) mit der Verbindung der Formel (II) in dieser Weise wird die Verbindung der Formel (III) gebildet. Diese Verbindung wird allgemein aus der Reaktionsmischung isoliert, beispielsweise wie folgt:

(a) Für die Verbindung, in welcher R₃ Wasserstoff ist:

(1) Wenn Wasser als Reaktionslösungsmittel verwendet wird, kann die Reaktionsmischung mit einer Säure angesäuert werden, wodurch Kristalle ausfallen, die durch Filtration abgetrennt werden können.

(2) Wenn ein gemischtes Lösungsmittel aus Wasser und

organischem Lösungsmittel als Reaktionslösungsmittel verwendet wird, wird das organische Lösungsmittel meist zunächst unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand dann durch Zugabe einer Säure zur Ausfällung von Kristallen angesäuert, die dann wiederum durch Filtration abgetrennt werden können.

(b) Für Verbindungen, in welchen R₃ ein Esterrest ist:

Da in diesem Fall als Reaktionslösungsmittel meist ein organisches Lösungsmittel oder ein wasserhaltiges Lösungsmittel verwendet wird, wird die Reaktionsmischung nach der Umsetzung meist unter vermindertem Druck zur Entfernung des organischen Lösungsmittels konzentriert. Dann wird der Rückstand mit Wasser versetzt, welches dann mit einem organischen Lösungsmittel, wie Ethylacetat, extrahiert wird. Die Ethylacetatphase wird dann mit Wasser gewaschen und über einem Trocknungsmittel, wie wasserfreiem Natriumsulfat, getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit n-Hexan zerrieben und die ausgefallenen Kristalle dann durch Filtration gesammelt.

Alle threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-oxobutansäuren oder deren Ester der Formel (III) sind neue Verbindungen. Beispiele für solche Verbindungen sind im folgenden gegeben:

- threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansäure,
 Ethylester von threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansäure,
 threo-(2RS)-3-Chloracetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansäure,
 Methylester von threo-(2RS)-3-Chloracetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansäure,
 threo-(2RS)-3-Methoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansäure,
 threo-(2RS)-3-t-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansäure,
 threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Ethoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-t-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-(1-naphthyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-naphthyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-fluorophenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-bromophenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-methoxyphenyl)butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-methoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure,
 Methylester von threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-ethoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-ethoxy-

phenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-ethoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-n-propoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-iso-propoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-n-butoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-iso-butoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-sec-butoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-ethylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-ethylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-ethylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-n-propylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-iso-propylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-n-butylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-iso-butylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-sec-butylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-hydroxyphenyl)-butansäure und
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3,4-dihydroxyphenyl)-butansäure.

Die erhaltene threo-(2RS)-3-geschützte Amino-2-hydroxy-4-oxo-butansäure oder deren Ester entsprechend der Formel (III) können leicht durch Reduktion in die threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxybutansäure oder deren Ester der Formel (IV) umgewandelt werden.

Das hier verwendbare Reduktionsverfahren ist keinen besonderen Beschränkungen unterworfen, sofern es die direkt am aromatischen Kern hängende Carbonylgruppe in die Methylengruppe umwandeln kann; geeignete Verfahren sind beispielsweise die katalytische Hydrierung unter Verwendung von Palladium, wie Palladiumschwarz, Palladium-Kohle und Palladium-Bariumsulfat oder Raney-Nickel, die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid die Reduktion mit Zink oder Zinn in Säure sowie die Reduktion mit metallischem Natrium oder metallischem Lithium in flüssigem Ammoniak. Die katalytische Hydrierung unter Verwendung von Palladium, wie Palladiumschwarz und Palladium-Kohle, oder mit Raney-Nickel wird besonders bevorzugt.

Die Reduktion unter Verwendung von Palladium oder Raney-Nickel kann durch Lösen oder Suspensieren der threo-3-geschützten Amino-2-hydroxy-4-oxobutansäure oder deren Ester der Formel (III) in einem Lösungsmittel unter Zugabe von Palladium oder Raney-Nickel mit folgender Reduktion in Wasserstoffatmosphäre durchgeführt werden. Wasserstoff kann bei atmosphärischem Druck oder erhöhten Drücken in einem Autoklav verwendet werden und die Reduktion kann durch Arbeiten bei erhöhten Temperaturen beschleunigt werden.

Obwohl das Reaktionslösungsmittel keinen besonderen Beschränkungen unterliegt, sofern es die threo-3-geschützte Amino-2-hydroxy-4-oxobutansäure oder deren Ester der

Formel (III) lösen kann, und sei dies nur in geringer Menge, wird die Verwendung von Niederkalkanolen, wie Methanol, Ethanol und Propanol, niederen Alkancarbonsäuren, wie Essigsäure oder Propionsäure, gegebenenfalls in Mischung mit Wasser oder mit anderen organischen Lösungsmitteln bevorzugt. Die Reaktionstemperatur kann zwischen Null und 150 °C liegen, doch wird vorzugsweise bei 40 bis 100 °C in einem Lösungsmittel gearbeitet, das Essigsäure oder Methanol enthält.

Die 3-geschützte Amino-2-hydroxybutansäure oder deren Ester der Formel (IV) können leicht durch Abfiltrieren des Katalysators, folgender Konzentration des Filtrates und Zugabe eines geeigneten Lösungsmittels zum Rückstand zur Ausfällung von Kristallen und Sammlung der ausgefallenen Kristalle durch Filtration isoliert werden.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel (IV), in welchen R₂ durch eine Schutzgruppe geschützt ist, wie Chloracetyl, Dichloracetyl, t-Butoxycarbonyl, t-Pentylloxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Cyclopentylloxycarbonyl, Cyclohexylloxycarbonyl und Phthalyl. Diese Bevorzugung ist dadurch bedingt, dass diese Verbindungen, gegebenenfalls nach optischer Auflösung, direkt mit der Aminoessigsäure der Formel (VI) zur Bildung der threo-3-Amino-2-hydroxybutanolessigsäure der Formel (VII) umsetzen gelassen werden können.

Beispiele für threo-3-geschützte Amino-2-hydroxybutansäuren oder deren Ester der Formel (IV) sind unter anderen die folgenden:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure,
 Ethylester von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure,
 threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure,
 threo-(2RS)-3-Chloracetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure,
 Methylester von threo-(2RS)-3-Chloroacetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure,
 threo-(2RS)-3-Methoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure,
 threo-(2RS)-3-t-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure,
 threo-(2RS)-3-Phthalimino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(1-naphthyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(2-naphthyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-fluorophenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-bromophenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure,

Methylester von threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(2-ethoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(3-ethoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-ethoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-n-propoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-iso-propoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-n-butoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-iso-butoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-sec-butoxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(2-ethylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(3-ethylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-ethylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-n-propylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-(4-iso-propylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-n-butylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-(4-iso-butylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-sec-butylphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)-butansäure,
 threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(3,4-dihydroxyphenyl)-butansäure
 und die optischen Isomeren vom Typ (2S, 3R) aller genannten Säuren sowie deren Niederalkylester, z.B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylester, sowie die Benzyl- und Chlorbenzylester all dieser Säuren.

Wenn die Verbindungen der Formel (IV) Ester sind, können sie in die entsprechenden threo-3-Amino-2-hydroxybutansäuren der Formel (IV) durch Entfernung der Esterreste in üblicher Weise umgewandelt werden, etwa durch Hydrolyse oder Reduktion, wobei überdies gegebenenfalls die Aminoschutzgruppen zu entfernen sind.

Eine threo-(2RS)-Verbindung der Formel (IV) kann in die (2S,3R)- und (2R, 3S)-Isomeren aufgelöst, d.h. in ihre optischen Antipoden getrennt werden, wenn dies gewünscht ist. Bei Verbindungen der Formel (IV), bei welchen R₃ Wasserstoff ist, kann diese (a) direkt mit einer optisch aktiven Base, wie Brucin und S(-) oder R(+)-1-Phenylethylamin oder (b) mit einer optisch aktiven Sulfonsäure, wie Kampfersulfonsäure oder Bromkampfersulfonsäure, nach Entfernung von Aminoschutzgruppen aus der Verbindung in üblicher Weise aufgetrennt werden. Bei Verbindungen der Formel (IV), in welchen R₃ ein Esterrest ist, kann die Auftrennung (c) nach den oben beschriebenen Methoden erfolgen, nachdem der Esterrest in üblicher Weise entfernt worden ist, oder (d) die Auftrennung kann mit einer optisch aktiven Säure, wie einem Weinsäurederivat oder einer Kampfersulfonsäure, erfolgen, nachdem Aminoschutzgruppen in üblicher Weise entfernt worden sind.

Das für die Auftrennung verwendete Lösungsmittel wird

zweckmässig in Abhängigkeit von der jeweiligen Verbindung (IV) und dem Typ des verwendeten Reaktionsmittels zur Auftrennung gewählt.

Wenn ein so erhaltenes (2S,3R)-Isomer einen Esterrest aufweist, kann es durch Eliminieren des Esterrestes nach an sich üblichen Methoden in die (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxybutansäure der Formel (V) umgewandelt werden.

Die Kondensation von Verbindungen der Formel (IV) oder (V) mit Aminoessigsäure der Formel (VI) erfolgt in der zur Bildung von Peptidbrücken an sich üblichen Weise unter Schutz der funktionellen Gruppen, die für die Reaktion nicht bedeutsam sind.

3-Amino-2-hydroxybutanoylaminoessigsäure der Formel (VII), d.h. die Zielverbindung des erfindungsgemässen Verfahrens, kann durch Entfernen der Schutzgruppen von den funktionellen Gruppen nach Beendigung der Kondensation erhalten werden.

Der Schutz von funktionellen Gruppen, die für die Umsetzung nicht bedeutsam sind, z.B. der Schutz der Aminogruppe von R₂ in Verbindungen der Formel (V) bzw. der Carboxylgruppe in Verbindungen der Formel (VI) kann in an sich üblicher Weise erfolgen. Der Schutz der Aminogruppe kann beispielsweise mit einer Benzyloxycarbonylgruppe erzielt und durch Umsetzung der Verbindung der Formel (V), in der die Aminogruppe von R₂ ungeschützt ist, mit Benzyloxycarbonylchlorid nach der Schotten-Baumann-Methode erfolgen oder durch Umsetzung mit einem Benzyloxycarbonylierungsmittel, wie p-Nitrophenylbenzyloxycarbonat, Benzyloxycarbonylazid, Benzyloxycarbonyl-N-hydroxysuccinimidester, Benzyl-S-4,6-dimethylpyrimid-2-yl-thiocarbonat, meist in Gegenwart einer tertiären organischen Base, wie Triethylamin oder N-Methylmorpholin in wässrigem organischem Lösungsmittel, z.B. Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Dimethylformamid.

Die zur Kondensation der Säure der Formel (V) und der Aminoessigsäure der Formel (VI) geeigneten Methoden sind beispielsweise die folgenden: Das Carbodiimidverfahren unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, das Azid-Verfahren, das Verfahren unter Verwendung von gemischten Säureanhydriden unter Verwendung von Ethylchlorformiat und Isobutylchlorformiat, das aktive Esterverfahren unter Verwendung von Cyanomethylester, Vinylester, substituierten und nicht substituierten Phenylestern, Thiophenylester und Hydroxysuccinimidester, das O-Acylhydroxylaminderivat-Verfahren unter Verwendung von Acetoxim und Cyclohexanonoxim sowie das N-Acyl-Verfahren unter Verwendung von Carbodiimidazol.

Die für Peptidbildungsreaktionen allgemein üblichen Lösungsmittel können auch für die Kondensation nach dem erfindungsgemässen Verfahren verwendet werden. Beispiele solcher Lösungsmittel sind die folgenden: Äther, wie Diethyläther, Tetrahydrofuran und Dioxan, Ester, wie Ethylacetat und Methylacetat, Ketone, wie Aceton und Methylethylketon, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenechlorid und Chloroform, Amide, wie Dimethylformamid und Dimethylacetamid, sowie Nitrile, wie Acetonitril.

Nach Beendigung der Kondensation werden die Schutzgruppen in einer an sich für die Eliminierung von Schutzgruppen in der Peptid-Chemie üblichen Methode entfernt, etwa durch katalytische Reduktion unter Verwendung von Palladium als Katalysator, durch Acidolyse mit Bromwasserstoff in Essigsäure, Trifluoressigsäure, Fluorwasserstoff, Chlorwasserstoff in organischem Lösungsmittel, Verseifung mit Alkali, Reduktion mit metallischem Natrium in flüssigem Ammoniak oder dergleichen.

Beispiele für Zielverbindungen der Formel (VII) sind die folgenden:

threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(1-naphthyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-naphthyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-fluorophenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-ethoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(3-ethoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-ethoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-n-propoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-iso-propoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-n-butoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-iso-butoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-sec-butoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-ethylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(3-ethylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-ethylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-n-propylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-iso-propylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-n-butylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-iso-butylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-sec-butylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(3,4-dihydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-chlorophenyl)butanoyl-(S)-leucin
 threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(3-chlorophenyl)butanoyl-(S)-leucin
 oder solche Verbindungen, bei denen die threo-(2RS)-Konfiguration durch die (2S,3R)-Form und (S)-Leucin durch (RS)- oder (R)-Leucin, (S)-, (RS)- oder (R)-Valin, (S)-, (RS)- oder (R)-Norvalin, (S)-, (RS)- oder (R)-Isoleucin, (S)-, (RS)- oder (R)-Norleucin, (S)-, (RS)- oder (R)-tert-Leucin oder (S)-, (RS)- oder (R)-Arginin ersetzt ist, insbesondere (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-aminophenyl)butanoyl-(S)-leucin, (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucin (Bestatin),
 (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin (o-Hydroxybestatin),
 (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin (m-Hydroxybestatin),

(2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin (p-Hydroxybestatin),
 (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

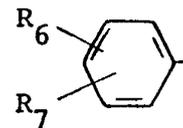
⁵ (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-valin,
 (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-norvalin,
 (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-arginin und

¹⁰ (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-arginin,

sowie die physiologisch nicht-toxischen Salze hiervon, z.B. die Salze mit HCl oder Essigsäure.

¹⁵ Viele der obigen Verbindungen sind neu, manche sind bekannt. Da die neuen Verbindungen Inhibierungswirkung gegen Aminopeptidase B zeigen, die Bildung von Bradykinin inhibieren und antiinflammatorische Effekte wie die bekannten Verbindungen zeigen, ist zu erwarten, dass auch die neuen Verbindungen als Pharmazeutika für verschiedene therapeutische Zwecke verwendbar sind.

²⁰ Neue Verbindungen der Formel (VII), die erfindungsgemäss erhältlich sind, sind insbesondere diejenigen Verbindungen, in welchen R₁ Naphthyl oder eine Gruppe der Formel



³⁵ in der R₇ Wasserstoff und R₆ Fluor, Niederalkyl (ausgenommen Methyl), Niederalkoxy, Phenyl, m- oder o-Hydroxy ist, oder wobei beide R₆ und R₇ andere Gruppen als Wasserstoff bedeuten. Die Aminopeptidase B-Inhibierungsaktivität typischer Beispiele dieser neuen Verbindungen wurde im wesentlichen nach der von Hopsu et al (V.K. Hopsu, K.K. Makinen, G.G. Glenner, Archives of Biochemistry and Biophysics, 114, 557 (1966)) beschriebenen, etwas modifizierten Methode bestimmt. Hierzu wurde eine gemischte Lösung (pH 7,0), die durch Zugabe von 1,0 ml einer 0,1 m tris-Chlorwasserstoff-Pufferlösung und 0,7 ml einer das Testmaterial enthaltenden Lösung zu 0,3 ml 0,1 mM Arginin-β-naphthylamid hergestellt worden war, 4 min auf 37 °C erwärmt. Dann wurden 0,2 ml einer Aminopeptidase B-Lösung, die nach dem von Hopsu et al beschriebenen Enzymreinigungsverfahren unter Verwendung von «Sephadex» G-100 gereinigt worden war, zugegeben und 30 min bei 37 °C umgesetzt. Dann wurden 0,6 ml einer 0,1 m Essigsäurepufferlösung (pH 4,2), die «Garnet» GBC (o-Aminoazotoluoldiazoniumsalz) in einer Konzentration von 1,0 mg/ml sowie «Tween» 20 in einer Konzentration von 1,0% enthielt, zugegeben und das Ganze 15 min bei Raumtemperatur stehengelassen, worauf das Absorptionsverhältnis (a) bei 530 nm gemessen wurde. Das Absorptionsverhältnis (b) für die Blindlösung, die nur die Pufferlösung ohne Probematerial enthielt und gleichzeitig vermessen wurde, sowie das Inhibitionsverhältnis für Aminopeptidase B wurde nach dem Ansatz (b-a)/b × 100 berechnet.

⁶⁵ Aus den so erhaltenen, für jede Probe bei mehreren Konzentrationen gemessenen Inhibitionsverhältniswerten wurde der jeweilige 50%-Inhibitionsverhältniswert (IC₅₀) abgeleitet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I

Nr.	Verbindung	IC ₅₀ (µg/ml)
1.	(2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin	0,006
2.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin	2,9
3.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin	0,04
4.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(1-naphthyl)-butanoyl-(S)-leucin	1,5
5.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-naphthyl)-butanoyl-(S)-leucin	0,10
6.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)-butanoyl-(S)-leucin	3,6
7.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)-butanoyl-(S)-leucin	0,12
8.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-isobutylphenyl)-butanoyl-(S)-leucin	2,8
9.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(3,4-dihydroxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin	1,8
10.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin	6,8
11.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-isobutoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin	4,5
12.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-fluorophenyl)-butanoyl-(S)-leucin	0,03
13.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-naphthyl)-butanoyl-(S)-isoleucin	0,03
14.	(2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-valin	0,07
15.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin	0,53
16.	threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin	0,09

Die Erfindung wird weiter durch folgende Beispiele erläutert.

Beispiel 1

1. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure:

N-[2-Oxo-2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]acetamid (82,8 g, 0,400 Mol), 95,8 g (1,14 Mol) Natriumbicarbonat und 66,3 g (0,720 Mol) Glyoxylsäuremonohydrat wurden in 700 ml Methanol und 200 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde bei 50 bis 60 °C reagieren gelassen, die Umsetzung war nach 4 Std. vollständig. Dann wurde unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingedampft und der in Wasser gelöste Rückstand mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt und die abgeschiedenen Kristalle ausfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute des so erhaltenen Zielproduktes betrug 102,3 g (91,0%), F 193 bis 195 °C (Zersetzung).

NMR (DMSO-d₆)

δ = 1.9 (s, 3H; CH₃-CO), 3.8 (s, 3H; CH₃-O), 4.5 (d, H, J = 4 Hz; CH-OH), 5.7 (dd, H; CH-NH), 7.1, 7.9 (d, d, 2H,

2H, J = 9 Hz;



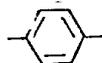
2. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure (30,0 g, 0,107 Mol) wurde in 300 ml Methanol gelöst und mit 1,50 g eines 5%igen Palladium/Kohlekatalysators versetzt. Diese Mischung wurde im Autoklaven bei 40 °C und einem Wasserstoffdruck von 25 kg/cm² reduziert, und zwar in 3 Std.

Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Ethylacetat versetzt und die gebildeten Kristalle (Zielprodukt) ausfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 26,5 g (92,7%), F 107,5 bis 109 °C. NMR (CF₃COOD) δ = 2.3 (s, 3H; CH₃-CO), 3.1 (d, 2H, J = 8 Hz; CH₂), 4.0 (s, 3H; CH₃-O) 4.6 (d, H, J = 2 Hz; CH-OH), 7.0,

7.3 (d, d, 2H, 2H, J = 9 Hz;



3. Herstellung von S(-)-1-Phenylethylaminsalz von (2S,3R)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure (10,0 g, 37,0 mM) und 4,8 g (37,0 mM) S(-)-1-Phenylethylamin wurden warm in 75 ml Ethanol ge-

20 löst. Die nach Abkühlung auf Raumtemperatur abgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit wenig Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet, was 4,56 g Kristalle ergab.

[α]_D²⁰ + 32,1° (c = 1.9, Methanol).

Die Kristalle (4,50 g) wurden in 30 ml Ethanol unter Erwärmen gelöst und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die abgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit wenig Ethanol gewaschen und getrocknet. Das Zielprodukt dieses 30 Abschnittes wurde in einer Ausbeute von 4,24 g, F 194 bis 195 °C erhalten.

[α]_D²⁰ + 32,8° (c = 0.5, Methanol).

4. Herstellung von (2S,3R)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure:

Das S(-)-Phenylethylaminsalz von (2S,3R)-2-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure (2,79 g, 7,20 mM) wurde zu 1 5 ml wässriger 0,5 n Natriumhydroxid-Lösung gegeben und das S(-)-1-Phenylethylamin durch Zusatz von dreimal je 15 ml Ethylacetat extrahiert.

Die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit 1 n Salzsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt und unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wurde mit 20 ml Aceton versetzt, die unlöslichen Anteile abfiltriert und das 45 Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wurde mit 30 ml Ethylacetat versetzt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt dieses Absatzes wurde in einer Ausbeute von 1,32 g 50 (68,1%) erhalten.

[α]_D²² + 27,7° (c = 1.1, Methanol).

5. Herstellung von (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure:

(2S,3R)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure (4,89 g, 183 mM) wurde zu einer Mischung aus 22 ml 2,5 n Salzsäure und 22 ml Dioxan gegeben. Die Lösung wurde auf 60 °C erwärmt und die Umsetzung war nach 8 Std. vollständig.

60 Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und erneut unter vermindertem Druck zur Trockenheit konzentriert. Der Rückstand wurde in 20 ml Wasser gelöst und die unlöslichen Anteile ausfiltriert. Dann wurde die 65 wässrige Phase mit 2 n wässriger Natriumhydroxid-Lösung auf pH 5 bis 6 eingestellt und im Eisbad gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt wurde in einer Aus-

beute von 3,28 g (79,6%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 26,9^\circ$ ($c = 1$, NHCl); F 230 bis 232 °C (Zersetzung).

NMR (CF_3COOD)

$\delta = 3.2$ (dd, 2H; CH_2), 3.9 (s, 3H; CH_3), 4.2 (multi, H; $\text{CH}-\text{NH}_2$), 4.8 (d, H, $J = 4$ Hz; $\text{CH}-\text{OH}$), 7.1, 7.3 (d, d, 2H, 2H, $J = 9$ Hz; 

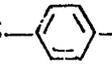
6. Herstellung von (2S,3R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure;

(2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure (2,70 g, 12,0 mM), 2,52 ml (18,0 mM) Triethylamin und 3,95 g (14,4 mM) Benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-ylthiocarbonat wurden in Mischlösungsmittel aus 12 ml Wasser und 12 ml Dioxan gelöst.

Die Umsetzung wurde durch Rühren über Nacht bei Raumtemperatur vollständig. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck zur Abdestillation von Dioxan konzentriert. Der Rückstand wurde mit 50 ml Wasser versetzt und die Lösung zweimal mit je 50 ml Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt. Abgeschiedene ölige Produkte wurden zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, dreimal mit je 50 ml wässriger Kochsalzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Das Natriumsulfat wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand mit Petroläther zerrieben. Die abgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit Petroläther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 3,25 g (75,4%) erhalten; F. 160 bis 162 °C.

$[\alpha]_{578}^{27} + 87,1^\circ$ ($c = 1$, Essigsäure).

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 2.8$ (d, 2H, $J = 6$ Hz; CH_2-CH), 3.7 (s, 3H; CH_3), 4.0 (d, H, $J = 2$ Hz; $\text{CH}-\text{OH}$), 4.1 (multi, H; $\text{CH}-\text{NH}$), 5.0 (s, 2 H; CH_2-O), 7.1 (multi, 10H; 

und NH).



7. Herstellung von (2S,3R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin-benzylester:

(2S,3R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure (1,44 g, 4,00 mM), 1,91 g (4,80 mM) p-Toluolsulfonsäuresalz von Benzyl-(S)-leucinat und 0,65 g (4,8 mM) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 23 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Abkühlung auf einem Eis-Kochsalz-Bad wurden 0,67 ml (4,8 mM) Triethylamin und 0,99 g (4,8 mM) Dicyclohexylcarbodiimid zur Lösung gegeben und das Ganze über Nacht reagieren gelassen.

Der ausgeschiedene Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in 40 ml Ethylacetat gelöst und die unlöslichen Produkte nochmals ausfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen. Filtrat und Waschlösung wurden vereinigt, zweimal mit 0,5 n Salzsäure, dreimal mit wässriger Kochsalzlösung, zweimal mit wässriger 5%iger Natriumbicarbonatlösung und schliesslich dreimal mit wässriger Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Das Natriumsulfat wurde ausfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mit n-Hexan zerrieben und die ausgefallenen Kristalle ausfiltriert, mit n-Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Das Zielprodukt dieses Beispiels wurde in einer Menge von 2,21 g (98,2%) erhalten; F 124 bis 126 °C.

$[\alpha]_{578}^{27} + 21,6^\circ$ ($c = 1$, Essigsäure).

NMR (CDCl_3) $\delta = 0.9$ (d, 6H, $J = 5$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 2.9 (d, 2H, $J = 8$ Hz; $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 3.7 (s, 3H; CH_3-O), 5.0, 5.1 (s, s, 2H, 2H; CH_2-OCOCH , CH_2-OCNH) 5.5 (d, H, $J = 9$ Hz;

NH), 7.0 (multi, 15 H; , ,  und NH).

8. Herstellung von (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin:

Der Benzylester von (2S,3R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin (1,69 g, 3,00 mM) wurde in 30 ml 95%iger Essigsäure gelöst. Eine katalytische Menge Palladiumschwarz wurde zugegeben und Wasserstoff unter atmosphärischem Druck in die Lösung eingeführt.

Nach Beendigung der katalytischen Reduktion bei Raumtemperatur in 4,5 Std. wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wurde mit 20 ml Aceton versetzt und die abgeschiedenen Kristalle ausfiltriert und nach Waschen mit Aceton im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt wurde in einer Menge von 0,95 g (94%) erhalten; F 228 bis 231 °C (Zersetzung).

$[\alpha]_{578}^{31} - 12,6^\circ$ ($c = 1$, Essigsäure).

NMR (CF_3COOD) $\delta = 1.1$ (d, 6H, $J = 5$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.3 (d, 2H, $J = 7$ Hz; CH_2-Ar), 4.0 (s, 3H; CH_3-O), 4.1 (multi, H; $\text{CH}-\text{NH}_2$), 4.7 (multi, H; $\text{CH}-\text{NH}$) 4.8 (d, H, $J = 4$ Hz;

$\text{CH}-\text{OH}$) 7.0, 7.3 (d, d, 2H, 2H, $J = 9$ Hz; 

Beispiel 2

1. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-methoxyphenyl)-butansäure:

N-[2-Oxo-2-(2-methoxyphenyl)-ethyl]-acetamid (F 75 bis 78 °C) (16,6 g, 80,0 mM) und 37,6 g (0,450 Mol) Natriumbicarbonat wurden in einer Mischung aus 92,7 ml (0,450 Mol) 25%iger Glyoxyssäure in wässriger Lösung und 150 ml Methanol gelöst. Die Reaktionsmischung wurde zur Umsetzung bei 50 bis 60 °C stehengelassen und die Umsetzung war nach 40 Std. vollständig.

Die Reaktionslösung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 1, Absatz 1, aufgearbeitet, was 13,2 g (58,6%) des im Titel von Absatz 1, Beispiel 2, angegebenen Zielproduktes ergab; F 164 bis 165 °C (schäumt).

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 1.9$ (s, 3H; CH_3-CO), 3.9 (s, 3H; CH_3-O), 4.5 (d, H, $J = 3$ Hz; $\text{CH}-\text{OH}$), 5.8 (d, d, H;

$\text{CH}-\text{NH}$), 7.5 (multi, 5H;  und NH).

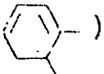
2. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-methoxyphenyl)-butansäure (1,41 g, 5,00 mM) wurde in einer Mischung aus 30 ml Essigsäure und 5 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0,3 g eines 10%igen Palladium/Kohlekatalysators wurde Wasserstoff bei 60 °C unter atmosphärischem Druck zugeführt und die Umsetzung war nach etwa 7,5 Std. vollständig.

Die Reaktionslösung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 1, Absatz 2, aufgearbeitet, was das Zielprodukt von Bei-

spiel 2, Absatz 2, in einer Ausbeute von 1,13 g (84,5%) ergab; F 195 bis 198 °C (Zersetzung).

NMR (CF₃COOD) δ = 2.3 (s, 3H; CH₃-CO), 3.2 (d, 2H, J = 8 Hz; CH₂), 4.0 (s, 3H; CH₃-O), 4.6 (d, H, J = 2 Hz;

CH-OH), 4.9 (multi, H; CH-NH), 7.1 (multi, 4H; ).

3. Herstellung von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4- (2-methoxyphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4- (2-methoxyphenyl)-butansäure (0,50 g, 1,9 mM) wurde in einer Mischung aus 3 ml 2 n Salzsäure und 3 ml Dioxan gelöst. Die Mischung wurde auf 50 °C erwärmt und die Umsetzung war nach 20 Std. vollständig. Die Reaktionslösung wurde mit 5 n wässriger Natriumhydroxidlösung auf pH 7 eingestellt. Zu dieser Lösung wurden 0,35 ml (3,7 mM) Triethylamin und 0,77 g (2,8 mM) Benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiocarbonat in 2 ml Dioxan gegeben.

Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, was zu einer vollständigen Umsetzung führte. Die Reaktionslösung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 6, aufgearbeitet. Dadurch wurde das in Absatz 3 des vorliegenden Beispiels angegebene Zielprodukt in einer Ausbeute von 0,42 g (63%) erhalten.

4. Herstellung von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4- (2-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucinbenzylester:

threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4- (2-methoxyphenyl)-butansäure (0,42 g, 1,2 mM), 0,56 g (1,4 mM) p-Toluolsulfonsäuresalz von (S)-Leucinbenzylester und 0,19 g (1,4 mM) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 13 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Abkühlung auf dem Eis/Salz-Bad wurden 0,20 ml (1,4 mM) Triethylamin sowie 0,24 g (1,2 mM) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben und die Mischung über Nacht reagieren gelassen. Die Reaktionslösung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 7, aufgearbeitet und lieferte das Zielprodukt des vorliegenden Absatzes 4 in einer Ausbeute von 0,39 g (59%); F 90 bis 92 °C.

NMR (CDCl₃) δ = 0.9 (d, 6H, J = 4 Hz; (CH₃)₂CH), 3.0 (d, 2H, J = 8 Hz; CH-CH₂-Ar) 3.8 (s, 3H; CH₃-O), 5.0, 5.1 (s, s, 2H, 2H; CH₂-OCONH, CH₂-OCOCH), 5.3 (d, H,

J = 9 Hz; NH), 7.0 (multi, 15H; , ,



und NH).

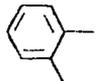
5. Herstellung von threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4- (2-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin:

Der Benzylester von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4- (2-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin (0,34 g, 0,60 mM) wurde in 5 ml Essigsäure gelöst, die mit einer katalytischen Menge Palladiumschwarz versetzt worden war, worauf Wasserstoff unter atmosphärischem Druck eingeführt wurde. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur reagieren gelassen und die katalytische Reduktion war nach 7 Std. vollständig.

Die Reaktionslösung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 8, aufgearbeitet und lieferte das Zielprodukt von Beispiel 2, Absatz 5, in einer Ausbeute von 118 mg (58%); F 212 bis 215 °C (Zersetzung).

[α]₅₇₈²³ - 12,2° (c = 0.5, Essigsäure)

NMR (CF₃COOD) δ = 1.1 (dd, 6H; (CH₃)₂CH), 3.3 (d, 2H, J = 7 Hz; CH₂-Ar), 3.9 (s, 3H; CH₃-O), 4.2 (multi, H; CH-NH₂), 4.7 (d, H, J = 3 Hz; CH-OH), 4.7 (multi, H;

CH-NH), 7.0 (multi, 4H; ).

Beispiel 3

1. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4- (3-methoxyphenyl)-butansäure:

N-[2-Oxo-2- (3-methoxyphenyl)-ethyl]-acetamid (F 104 bis 107 °C) (3,00 g, 14,5 mM) und 10,2 g (0,121 Mol) Natriumbicarbonat wurden in einer Mischung aus 20,4 ml (78,2 mM) 25%iger wässriger Glyoxylsäurelösung und 30 ml Methanol gelöst. Die Reaktionsmischung wurde bei 50 bis 60 °C über Nacht reagieren gelassen, worauf die Umsetzung vollständig war. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck konzentriert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Salzsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt. Die abgeschiedenen öligen Produkte wurden durch dreimalige Behandlung mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit wässriger Kochsalzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Das Natriumsulfat wurde aufgefällt und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Ethylacetat versetzt und die ausfallenden Kristalle aufgefällt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 3,51 g (85,2%) erhalten; F 159 bis 162 °C (Zersetzung).

NMR (DMSO-d₆) δ = 2.0 (s, 3H; CH₃-CO), 3.9 (s, 3H; CH₃-O), 4.5 (d, H, J = 4 Hz; CH-OH), 5.7 (dd, H; CH-NH),

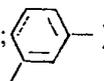
7.4 (multi, 4H; , 8.2 (d, H, J = 9 Hz; NH).

2. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4- (3-methoxyphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4- (3-methoxyphenyl)-butansäure (1,41 g, 5,00 mM) wurde in 50 ml Essigsäure gelöst, die mit 1,4 g 10%igem Palladium/Kohlenstoff-Katalysator versetzt worden war, und dann mit Wasserstoff bei 60 °C unter atmosphärischem Druck hydriert. Die Umsetzung war nach etwa 5 Std. vollständig.

Die Reaktionslösung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 2, aufgearbeitet und ergab das vorliegende Zielprodukt in einer Ausbeute von 0,81 g (61%); F 169 bis 172 °C (Zersetzung).

NMR (CF₃COOD) δ = 2.4 (s, 3H; CH₃-CO), 3.2 (d, 2H, J = 8 Hz; CH₂), 4.1 (s, 3H; CH₃-O), 4.7 (d, H, J = 2 Hz;

CH-OH), 4.9 (multi, H; CH-NH), 7.2 (multi, 4H; ).

3. Herstellung von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4- (3-methoxyphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4- (3-methoxyphenyl)-butansäure (0,70 g, 2,6 mM) wurde in einer Mischung aus 3 ml 2 n Salzsäure und 3 ml Dioxan gelöst. Die Reaktionsmischung wurde bei 50 °C reagieren gelassen und die Umsetzung war nach 20 Std. vollständig.

Die Reaktionslösung wurde mit 5 n wässriger Natriumhydroxidlösung auf pH 7 eingestellt und mit 0,50 ml (5,2 mM) Triethylamin sowie 1,08 g (3,93 mM) Benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiocarbonat in 3 ml Dioxan versetzt.

Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren bei Raumtemperatur über Nacht reagieren gelassen, worauf die Umsetzung vollständig war. Die Reaktionslösung wurde wie in Bei-

spiel 1, Absatz 6, aufgearbeitet und ergab das vorliegende Zielprodukt in einer Ausbeute von 0,63 g (67%).

4. Herstellung des Benzylesters von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin:

threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-butansäure (0,63 g, 1,8 mM), 0,84 g (2,1 mM) p-Toluolsulfonsäuresalz von (S)-Leucinbenzylester und 0,28 g (2,1 mM) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Kühlung mit Eis/Kochsalz-Mischung wurden 0,30 ml (2,1 mM) Triethylamin und 0,36 g (1,8 mM) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht reagieren gelassen. Die Reaktionslösung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 7, aufgearbeitet und ergab das vorliegende Zielprodukt in einer Ausbeute von 0,52 g (53%); F 61 bis 65 °C.

NMR (CDCl₃)

$\delta = 0.9$ (d, 6H, J = 4 Hz; (CH₃)₂CH), 2.9

(d, 2H, J = 7 Hz; CHCH₂-) , 3.7 (s, 3H; CH₃-O), 5.0

(5.1 (s, s, 2H, 2H; CH₂-OCONH, CH₂-OCOCH), 5.5 (d, H,

J = 9 Hz; NH) 7.0 (multi, 15H;  ,  ,

 und NH).

5. Herstellung von threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin:

Der Benzylester von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin (0,45 g, 0,80 mM) wurde in 7 ml Essigsäure gelöst, die mit einer katalytischen Menge Palladium auf Kohlekatalysator versetzt worden war. Wasserstoff wurde unter atmosphärischem Druck eingeführt und die katalytische Hydrierung bei Raumtemperatur in 8 Std. zur Vollständigkeit gebracht.

Der Katalysator wurde ausfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wurde mit 10 ml Aceton versetzt, die ausgefallenen Kristalle durch Filtrieren gesammelt und in 1 n Salzsäure gelöst. Unlösliche Anteile wurden unter Zusatz von wenig Aktivkohle ausfiltriert und das Filtrat mit wässrigem Ammoniak auf pH 5 bis 6 eingestellt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert und nach Waschen mit Wasser und Aceton im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt dieses Absatzes wurde in einer Ausbeute von 137 mg (51%) erhalten; F 210 bis 213 °C Zersetzung).

$[\alpha]_{578}^{23} -9,5^\circ$ (c = 0.5, Essigsäure).

NMR (CF₃COOD) $\delta = 1.0$ (dd, 6H; (CH₃)₂CH), 3.2 (multi, 2H; CH₂-Ar), 4.0 (s, 3H; CH₃-O), 4.2 (multi, H; CH-NH₂), 4.7 (multi, H; CH-NH) 4.7 (d, H, J = 3 Hz; CH-OH), 7.2

(multi, 4H; ) .

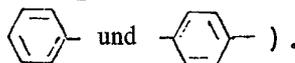
Beispiel 4

1. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-phenylphenyl)-butansäure:

N-[2-Oxo-2-(4-phenylphenyl)-ethyl]-acetamid (F 144 bis 146 °C) (19,8 g, 78,0 mM), 18,4 g (0,218 Mol) Natriumbicarbonat und 14,4 g (0,156 Mol) Glyoxylsäuremonohydrat wurden in einem Mischlösungsmittel aus 10 ml Wasser und 150 ml Methanol gelöst. Die Lösung wurde über Nacht bei 50

bis 60 °C reagieren gelassen und war dann vollständig. Die Reaktionslösung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 1, aufgearbeitet und lieferte das vorliegende Zielprodukt in einer Ausbeute von 25,8 g (100%); F 159 bis 161 °C (Zersetzung).

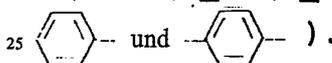
5 NMR (CF₃COOD) $\delta = 2.2$ (s, 3H; CH₃), 5.1 (d, H, J = 3 Hz; CH-OH), 6.2 (dd, H; CH-NH), 7.8 (multi, 9H;



10 2. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-phenylphenyl)-butansäure (4,91 g, 15,0 mM) wurde in einer Mischung aus 135 ml Essigsäure und 30 ml Methanol gelöst, worauf 1,0 g eines 10%igen Palladium/Kohlenstoff-Katalysators zugegeben wurden. Die Mischung wurde im Wasserstoffstrom unter atmosphärischem Druck bei 60 °C reagieren gelassen und die Umsetzung war nach etwa 11 Std. vollständig. Die Reaktionsmischung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 2, aufgearbeitet und ergab das vorliegende Zielprodukt in einer Ausbeute von 3,62 g (77,0%); F 175 bis 176 °C.

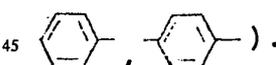
NMR (CF₃COOD) $\delta = 2.3$ (s, 3H; CH₃), 3.1 (2H; CH₂), 4.8 (multi, 2H; CH-NH, CH-OH) 7.5 (multi, 9H;



3. Herstellung von threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)-butansäure (3,13 g, 10,0 mM) wurde in einer Mischung aus 12 ml 2 n Salzsäure und 12 ml Dioxan gelöst. Die Lösung wurde bei 60 °C reagieren gelassen und die Umsetzung war nach 24 Std. vollständig. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von wenig Aktivkohle entfärbt. Nach Ausfiltrieren der Aktivkohle wurde das Filtrat mit konzentriertem wässrigem Ammoniak auf pH 5 bis 6 eingestellt. Nach Kühlen in Eis schiedene Kristalle ab, die ausfiltriert und nach Waschen mit kaltem Aceton im Vakuum getrocknet wurden. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 2,23 g (82,2%) erhalten; F 253 bis 257 °C (Zersetzung).

NMR (CF₃COOD) $\delta = 3.2$ (2H; CH₂), 4.3 (multi, H; CH-NH₂), 4.9 (d, H, J = 16 Hz; CH-OH), 7.5 (multi, 9H;



4. Herstellung von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)-butansäure (1,90 g, 7,00 mM), 1,96 ml (14,0 mM) Triethylamin und 2,88 g (10,5 mM) Benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-ylthiocarbonat wurden in einer Mischung aus 7 ml Wasser und 10 ml Dioxan gelöst.

Die Lösung wurde unter Rühren bei Raumtemperatur über Nacht reagieren gelassen, worauf die Umsetzung vollständig war. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck konzentriert, die konzentrierte Lösung mit Wasser versetzt und mit Salzsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt. Die ausgefallenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit Wasser und dann mit Ethylacetat gewaschen und schliesslich im Vakuum getrocknet, was das Zielprodukt in einer Ausbeute von 1,76 g (62,0%) ergab; F 179 bis 181 °C.

NMR (DMSO-d₆) $\delta = 2.8$ (broad, 2H; CH₂-CH), 4.1 (multi, 2H; CH-OH), 4.1 (multi, 2H; CH-NH), 5.0 (s, 2H; CH₂-O), 7.3

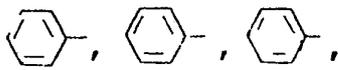
(multi, 15H;  ,  ,  und NH).

5. Herstellung des Benzylesters von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)-butanoyl-(S)-leucin:

threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)-butansäure (1,42 g, 3,50 mM), 1,67 g (4,20 mM) des p-Toluolsulfonsäuresalzes von Benzyl-(S)-leucinat und 0,57 g (4,2 mM) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Kühlen mit Kochsalz/Eis wurden 0,50 ml (4,2 mM) Triethylamin und 0,72 g (3,5 mM) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben und das Ganze über Nacht reagieren gelassen.

Die Reaktionsmischung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 7, aufgearbeitet. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 1,35 g (63,4%) erhalten; F 146 bis 149 °C.

NMR (CDCl₃) δ = 1.0 (d, 6H, J = 4 Hz; (CH₃)₂CH), 3.1 (d, 2H, J = 7 Hz; CH-CH₂-Ar), 5.1, 5.3 (d, s, 2H, 2H, J = 2 Hz; CH₂-OCOCH, CH₂-OCONH), 5.5 (d, 1H, J = 9 Hz;

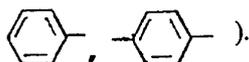
NH), 7.5 (multi, 20H; ,  und NH).

6. Herstellung von threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)-butanoyl-(S)-leucin:

Der Benzylester von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)-butanoyl-(S)-leucin (1,22 g, 2,00 mM) wurde in einer Mischung aus 15 ml Essigsäure, 15 ml Ethylacetat und 10 ml Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit einer katalytischen Menge Palladiumschwarz versetzt und Wasserstoff unter atmosphärischem Druck eingeführt. Die katalytische Hydrierung war bei Raumtemperatur nach etwa 8 Std. vollständig. Die Reaktionsmischung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 8, aufgearbeitet und lieferte das vorliegende Zielprodukt in einer Ausbeute von 0,75 g (98%); F 218 bis 221 °C (Zersetzung).

[α]₅₇₆²⁶ - 12,9° (c = 0,5, Essigsäure).

NMR (CF₃COOD) δ = 1.1 (d, 6H, J = 4 Hz; (CH₃)₂CH), 3.2 (d, 2H, J = 7 Hz; CH₂-Ar), 4.2 (multi, H, CH-NH₂), 4.8 (multi, H; CH-NH), 5.0 (d, H, J = 4 Hz; CH-OH), 7.5 (multi,

9H; ).

Beispiel 5

1. Herstellung von threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-(4-isopropylphenyl)-butansäure:

N-[2-Oxo-2-(4-isopropylphenyl)-ethyl]-benzamid (F 115 bis 117 °C) (3,38 g, 12,0 mM), 2,82 g (33,6 mM) Natriumbicarbonat und 2,21 g (24,0 mM) Glyoxylsäuremonohydrat wurden in einer Mischung aus 20 ml Methanol, 10 ml Ethanol und 2 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde bei 50 bis 60 °C über Nacht reagieren gelassen, worauf die Umsetzung vollständig war. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Salzsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt. Das abgeschiedene ölige Produkt wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die Extrakte vereinigt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde ausfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde aus Diethyläther und Isopropyläther kristallisiert und ergab das Zielprodukt in einer Ausbeute von 2,27 g (53,2%); F 153 bis 154 °C.

NMR (DMSO-d₆) δ = 1.3 (d, 6H, J = 7 Hz; (CH₃)₂CH), 3.0 (multi, H; (CH₃)₂CH), 4.7 (d, H, J = 4 Hz; CH-OH), 6.0

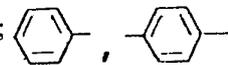
(dd, H; CH-NH), 7.7 (multi 9H;  J = 9 Hz; NH).

5 , 8.4 (d, H, J = 9 Hz; NH).

2. Herstellung von threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-(4-isopropylphenyl)-butansäure (1,78 g, 5,00 mM) wurde in 82 ml Essigsäure gelöst. Die Lösung wurde unter Zugabe von 0,89 g eines 10%igen Palladium/Kohle-Katalysators unter Einführung von Wasserstoff bei 60 °C unter atmosphärischem Druck hydriert und die Umsetzung war nach etwa 6 Std. vollständig. Der Katalysator wurde ausfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wurde aus Chloroform/Petroläther kristallisiert und lieferte das Zielprodukt in einer Ausbeute von 1,46 g (85,5%); F 91 bis 94 °C.

20 NMR (DMSO-d₆) δ = 1.3 (d, 6H, J = 7 Hz; (CH₃)₂CH), 3.0 (d, 2H, J = 7 Hz; CH₂), 4.1 (d, H, J = 3 Hz; CH-OH), 4.6

(multi, H; CH-NH), 7.7 (multi, 10H;  und NH).

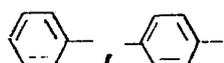
3. Herstellung von threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)-butansäure (1,20 g, 3,53 mM) wurde in einer Mischung aus 1 ml 10 n Salzsäure und 1 ml Dioxan gelöst. Die Lösung wurde unter Rückfluss reagieren gelassen und die Umsetzung war nach 6 Std. abgeschlossen. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und dann mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit wässriger 5 n Natriumhydroxidlösung auf pH 5 bis 6 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 0,50 g (60%) erhalten.

4. Herstellung von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)-butansäure (0,50 g, 2,10 mM), 0,44 ml (3,2 mM) Triethylamin und 0,69 g (2,5 mM) Benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiolcarbonat wurden in einer Mischung aus 2,5 ml Wasser und 2,5 ml Dioxan gelöst. Die Lösung wurde unter Rühren bei Raumtemperatur über Nacht reagieren gelassen und die Umsetzung war dann vollständig. Die Reaktionslösung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 6, aufgearbeitet und ergab das vorliegende Zielprodukt in einer Ausbeute von 0,43 g (55%); F 129 bis 130 °C.

NMR (CDCl₃) δ = 1.3 (d, 6H, J = 7 Hz; (CH₃)₂CH), 2.9 (d, 5H, J = 7 Hz; CH₂-CH), 4.2 (d, H, J = 2 Hz; CH-OH), 4.3 (multi, H; CH-NH), 5.1 (s, 2H; CH₂-O), 7.2 (multi, 10H;

 und NH).

5. Herstellung des Benzylesters von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)-butanoyl-(S)-leucin:

threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)-butansäure (0,37 g, 1,0 mM), 0,48 g (1,2 mM) p-Toluolsulfonsäuresalz von Benzyl-(S)-leucinat und 0,16 g (1,2 mM) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 12 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Kühlen in einem Eis/Kochsalz-Bad wurden 0,17 ml (1,2 mM) Triethylamin und 0,25 g

(1,2 mM) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht reagieren gelassen und die Reaktionslösung dann wie in Beispiel 1, Absatz 7, aufgearbeitet.

Dies ergab das vorliegende Zielprodukt in einer Ausbeute von 0,51 g (88%); F 107 bis 110 °C.

NMR (CDCl₃) δ = 0.9 (d, 6H, J = 5 Hz; (CH₃)₂CH-CH₂), 1.3 (d, 6H, J = 7 Hz; (CH₃)₂CH-Ar), 5.1, 5.2 (s, s, 2H, 2H; CH₂-OCOCH, CH₂-OCONH), 5.5 (d, H, J = 9 Hz; NH), 7.1

(s, 4H; , 7.3 (s, 10H; , ).

6. Herstellung von threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)-butanoyl-(S)-leucin:

Benzylester von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)-butanoyl-(S)-leucin (0,29 g, 0,50 mM) wurde in 11 ml 90%iger Essigsäure gelöst. Die Lösung wurde mit einer katalytischen Menge Palladiumschwarz versetzt und Wasserstoff unter atmosphärischem Druck eingeführt. Die katalytische Reduktion war bei Raumtemperatur nach 7 Std. vollständig und die Reaktionsmischung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 8, aufgearbeitet. Das vorliegende Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 141 mg (80%); F 234 bis 237 °C (Zersetzung).

[α]₅₇₈²⁹ - 5,9° (c = 0,5, Essigsäure).

NMR (CF₃COOD) δ = 1.1 (d, 6H, J = 6 Hz; (CH₃)₂CH-CH₂), 1.3 (d, 6H, J = 7 Hz; (CH₃)₂CH-Ar), 3.0 (multi, 3H; CH₂-Ar, CH-Ar), 4.2 (multi, H; CH-NH₂), 4.8 (d, multi, 2H, J = 3 Hz; CH-NH, CH-OH), 7.3

(multi, 4H; ).

Beispiel 6

1. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-isopropoxyphenyl)-butansäure:

N-[2-Oxo-2-(4-isopropoxyphenyl)-ethyl]-acetamid (F 92 bis 95 °C) (1,90 g, 8,05 mM), 1,89 g (22,5 mM) Natriumbicarbonat und 1,33 (14,5 mM) Glyoxylsäuremonohydrat wurden in 30 ml Methanol gelöst. Die Lösung wurde bei 50 bis 60 °C reagieren gelassen und die Umsetzung war nach 6 1/2 Std. vollständig. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingedampft und der Rückstand in 30 ml Wasser gelöst. Die unlöslichen Anteile wurden mit Ethylacetat abgetrennt und die wässrige Phase mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt. Das ausgeschiedene ölige Produkt wurde zweimal mit 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde ausfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mit 20 ml Diethylether verrieben und die ausgefällten Kristalle durch Filtration gesammelt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 1,47 g (58,8%) erhalten; F 157 bis 158 °C (Zersetzung).

NMR (DMSO-d₆) δ = 1.3 (d, 6H, J = 6 Hz; (CH₃)₂CH), 1.8 (s, 3H; CH₃CO), 4.4 (d, H, J = 4 Hz; CH-OH), 4.7 (multi, H; (CH₃)₂CH), 5.9 (dd, H; CH-NH), 7.2, 8.0 (d, d, 2H, 2H,

J = 9 Hz; ).

2. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-isopropoxyphenyl)-butansäure (1,50 g, 4,80 mM) wurde in 20 ml Methanol gelöst, das mit 0,2 g eines 10%igen Palladium/Kohle-Katalysators versetzt war. Die Lösung wurde ka-

talytisch in einem Autoklav unter einem Wasserstoffdruck von 20 kg/cm² 1 Std. bei 40 °C und dann 4 Std. bei 90 °C reduziert, und die Umsetzung war vollständig. Der Katalysator wurde ausfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockenheit konzentriert. Der Rückstand wurde in 20 ml Ethylacetat gelöst und dann mit Dicyclohexylamin bis zu einem pH-Wert von 7 versetzt, wodurch sich Kristalle ausschieden. Die erhaltenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurde das Dicyclohexylaminsalz des Zielproduktes in einer Ausbeute von 1,90 g (81,3%), F 182 bis 184 °C, erhalten.

Die von der salzbildenden Base, dem Dicyclohexylamin, befreite freie Säure wurde von der Base wie im folgenden Beispiel 6, Absatz 3, beschrieben befreit und zeigte folgende Werte des Kernresonanzspektrums:

NMR (DMSO-d₆) δ = 1.2 (d, 6H, J = 6 Hz; (CH₃)₂CH), 1.8 (s, 3H; CH₃-CO), 2.7 (d, 2H, J = 8 Hz; CH₂), 3.9 (d, H, J = 3 Hz; CH-OH), 4.5 (multi, H; CH-NH), 6.8, 7.2 (d, d,

²⁰ 2H, 2H, J = 8 Hz; , 7.6 (d, H, J = 8 Hz; NH).

3. Herstellung von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)-butansäure:

Das Dicyclohexylaminsalz von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)-butansäure (1,90 g, 3,90 mM) wurde zu einer Mischung aus 20 ml 1 n Schwefelsäure und 20 ml Ethylacetat gegeben und geschüttelt. Die Ethylacetat-Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und dann unter vermindertem Druck zur Trockenheit konzentriert. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus 10 ml konzentrierter Salzsäure und 10 ml Dioxan gelöst. Die Lösung wurde 1 Std. auf 70 °C erwärmt, worauf die Umsetzung vollständig war.

Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockenheit konzentriert. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus 10 ml Wasser und 10 ml Dioxan gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin bis zu einem pH-Wert von 8 bis 9 wurden 1,60 g (5,90 mM) Benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiocarbonat zugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur unter Rühren reagieren gelassen und die Umsetzung war nach zwei Tagen vollständig. Die Reaktionslösung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 6, aufgearbeitet und ergab das Zielprodukt in einer Ausbeute von 0,41 g (26%), F 135 bis 137 °C.

NMR (DMSO-d₆) δ = 1.2 (d, 6H, J = 6 Hz; (CH₃)₂CH), 2.7 (d, 2H, J = 8 Hz; CH₂-CH), 4.0 (d, H, J = 2 Hz; CH-OH), 4.5 (multi, H; CH-NH), 5.0 (s, 2H; CH₂-O), 7.0 (multi, 10H;

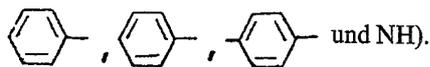
⁵⁰ ,  und NH).

4. Herstellung des Benzylesters von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin:

threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)-butansäure (0,40 g, 1,0 mM), 0,44 g (1,1 mM) p-Toluolsulfonsäuresalz von Benzyl-(S)-leucinat und 0,16 g (1,2 mM) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, das mit 0,13 ml (1,1 mM) Triethylamin und 0,25 g (1,2 mM) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt worden war, und zwar unter Kühlen auf Eis/Kochsalz-Mischung. Die Lösung wurde über Nacht reagieren gelassen. Die Reaktionslösung wurde dann wie in Beispiel 1, Absatz 7, aufgearbeitet und ergab das Zielprodukt in einer Ausbeute von 0,24 g (40%); F 120 bis 125 °C.

NMR (CDCl₃) δ = 0.9 (d, 6H, J = 6 Hz; (CH₃)₂CH-CH₂), 1.2 (d, 6H, J = 6 Hz; (CH₃)₂CH-O), 2.9 (d, 2H, J = 6 Hz;

CH-CH₂-Ar), 4.1 (d, H, J = 2 Hz; CH-OH), 4.5 (multi, H; CH-NH), 5.0, 5.1 (s, s, 2H, 2H; CH₂-O-COCH, CH₂-OCONH), 5.5 (d, H, J = 8 Hz; NH), 7.1 (multi, 15H;



5. Herstellung von threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin:

Der Benzylester von threo-(2RS)-3-Benzoyloxycarbonyl-amino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin (0,20 g, 0,33 mM) wurde in 9 ml 90%iger Essigsäure gelöst. Die Lösung wurde mit einer katalytischen Menge Palladiumschwarz versetzt und Wasserstoff bei atmosphärischem Druck eingeführt. Die katalytische Reduktion war bei Raumtemperatur nach 7 Std. vollständig und die Reaktionslösung wurde dann wie in Beispiel 1, Absatz 8, aufgearbeitet. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 74 mg (59%) erhalten, F 210 bis 215 °C (Zersetzung).

NMR (CF₃COOD) δ = 1.0 (d, 6H, J = 5 Hz; (CH₃)₂CH-CH₂), 1.4 (d, 6H, J = 6 Hz; (CH₃)₂CH-O), 3.2 (d, 2H, J = 6 Hz; CH-CH₂-Ar), 4.2 (multi, H; (CH₃)₂CH-O), 4.7 (multi, 3H; CH-OH, CH-NH₂, CH-NH), 7.1, 7.3 (d, d, 2H,

2H, J = 10 Hz;).

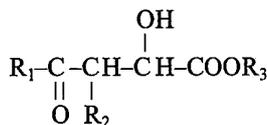
Beispiel 7

1. Herstellung des Methylesters von threo-(2RS)-3-Acetyl-amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure:

N-[2-Oxo-2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-acetamid (4,14 g, 20,0 mM), 3,52 g (40,0 mM) Glyoxylsäuremethylester und 2,52 g (30,0 mM) Natriumbicarbonat wurden in einer Mischung aus 50 ml Methanol und 3 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde über Nacht bei 50 bis 60 °C reagieren gelassen, wonach die Umsetzung vollständig war. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockenheit konzentriert. Der Rückstand wurde in 50 ml Ethylacetat gelöst, mit Wasser, verdünnter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung und schliesslich mit Wasser gewaschen. Die Ethylacetat-Phase wurde abgetrennt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde ausfiltriert und das

Tabelle II

Beisp. Formel (III)
Nr.



R₁ = 4-Isobutylphenyl, R₂ = Benzoylamino
R₃ = Wasserstoff (*siehe Fussnote 5)

8

F 155–158 °C
NMR (DMSO-d₆)
δ = 0.9 (d, 6H, J = 7 Hz; (CH₃)₂CH),
1.9 (multi, H; (CH₃)₂CH), 2.6 (d, 2H, J = 7 Hz;
CH₂), 4.7 (d, H, J = 3 Hz; CH-OH),
6.0 (dd, H; CH-NH), 7.7 (multi, 9H;),
), 8.4 (d, H, J = 9 Hz; NH).

16

Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Das erhaltene ölige Produkt wurde in einer mit «Silicagel» gefüllten Kolonne unter Verwendung von Chloroform-Methanol (9:1 V/V) als Lösungsmittel chromatographiert. Die das Zielprodukt enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck konzentriert. Dadurch wurde das Zielprodukt in einer Ausbeute von 2,67 g (45,3%), F 148 bis 151 °C, erhalten.

NMR (DMSO-d₆) δ = 1.9 (s, 3H; CH₃-CO), 3.6, 3.9 (s, s, 3H, 3H; CH₃-OCO, CH₃-OAr), 4.5 (d, H, J = 4 Hz; CH-OH), 5.7 (dd, H; CH-NH), 7.1, 7.9 (d, d, 2H, 2H, J = 9 Hz;), 8.2 (d, H, J = 9 Hz; NH).

2. Herstellung des Methylesters von threo-(2RS)-3-Acetyl-amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure:

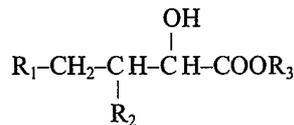
Der Methylester von threo-(2RS)-3-Acetyl-amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure (2,00 g, 6,78 mM) wurde in 50 ml Methanol gelöst, das mit 0,20 g eines 10%igen Palladium/Kohle-Katalysators versetzt worden war. Die Lösung wurde im Autoklav unter einem Wasserstoffdruck von 30 kg/cm², 1 Std. bei 40 °C und dann 5 Std. bei 80° bis 90 °C reduziert, worauf die Umsetzung vollständig war. Der Katalysator wurde ausfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockenheit konzentriert. Die durch Zusatz von Diethyläther ausgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit Diethyläther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 1,62 g (85,0%), F 105 bis 110 °C, erhalten.

NMR (DMSO-d₆) δ = 1.8 (s, 3H; CH₃-CO), 2.8 (d, 2H, J = 7 Hz; CH₂), 3.6, 3.7 (s, s, 3H, 3H; CH₃-OCO, CH₃-OAr), 4.1 (d, H, J = 2 Hz; CH-OH), 4.3 (multi, H; CH-NH), 6.8,

7.2 (d, d, 2H, 2H, J = 9 Hz;), 7.4 (d, H, J = 9 Hz; NH).

In analoger Weise wie in den obigen Beispielen wurden weitere Verbindungen hergestellt. Als Ausgangsverbindungen der Formel (III) wurden die den Formeln (I) oder (II) entsprechenden Verbindungen verwendet. Die entsprechenden Angaben sind in der folgenden Tabelle II zusammengestellt. Alle angegebenen Verbindungen liegen in der threo-(2RS)-Form vor, wenn keine anderen optischen Isomerformen angegeben sind.

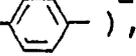
Formel (IV)



R₁ = 4-Isobutylphenyl, R₂ = Benzoylamino
R₃ = Wasserstoff

F 127–130 °C

NMR (DMSO-d₆) δ = 0.9 (d, 6H, J = 7 Hz; (CH₃)₂CH), 1.8 (multi, H; (CH₃)₂CH), 2.4 (d, 2H, J = 7 Hz; (CH₃)₂CH-CH₂), 3.0 (d, H, J = 8 Hz; CH₂CHCH), 4.1 (d, H, J = 3 Hz; CH-OH), 4.6 (multi, H; CH-NH), 7.6 (multi, 10H;), und NH).

- 9 $R_1 = 4\text{-Isobutoxyphenyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$
 $R_3 = \text{Wasserstoff}$
 F 125–127 °C (schäumt)
 NMR (DMSO- d_6)
 $\delta = 1.0$ (d, 6H, $J = 7$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$),
 1.9 (s, 3H; $\text{CH}_3\text{-CO}$), 3.8 (d, 2H, $J = 6$ Hz; CH_2),
 4.4 (d, H, $J = 4$ Hz; CH-OH), 5.8 (dd, H; CH-NH),
 7.1 , 7.9 (d, d, 2H, 2H, $J = 8$ Hz; ),
 8.0 (d, H, $J = 8$ Hz; NH)

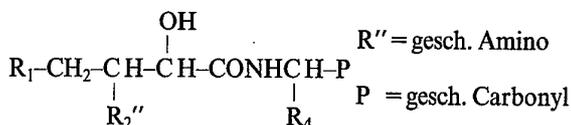
Formel (V)

 $R_1 = 4\text{-Isobutylphenyl}$, $R_2' = \text{Amino}$

- 8 F 240–245 °C (Zersetzung)

9

Formel (VII')



(Vorstufe von Formel (VII))

 $R_1 = \text{Isobutylphenyl}$, $R_2'' = \text{Benzyloxycarbonyl-}$
 amino , $R_4 = \text{Isobutyl}$, $P = \text{Benzyloxycarbonyl}$

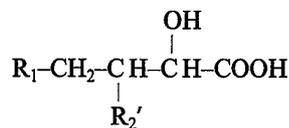
- 8 F 110–113 °C
 NMR (CDCl₃)
 $\delta = 0.9$ (d, 6H, $J = 7$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{-Ar}$),
 0.9 (d, 6H, $J = 7$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}$),
 2.4 (d, 2H, $J = 7$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{-Ar}$),
 2.9 (multi, 2H; $\text{CHCHCH}_2\text{-Ar}$),
 5.0 , 5.1 (s, s, 2H, 2H; $\text{CH}_2\text{-OCOCH}$,
 $\text{CH}_2\text{-OCONH}$), 5.3 (d, H, $J = 9$ Hz; NH),
 7.3 (multi, H; , ,  und NH).

- 9 $R_1 = 4\text{-Isobutoxyphenyl}$, $R_2'' = \text{Benzyloxycarbon-}$
 ylamino ,
 $R_4 = \text{Isobutyl}$, $p = \text{Benzyloxycarbonyl}$

F 131–136 °C

 $R_1 = 4\text{-Isobutoxyphenyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$
 $R_3 = \text{Wasserstoff}$

F 135–140 °C

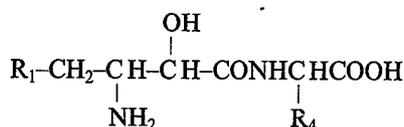
 $R_1 = 4\text{-Isobutylphenyl}$, $R_2' = \text{Benzyloxy-}$
 carbonylamino

- F 155–160 °C
 NMR (DMSO- d_6)
 $\delta = 0.9$ (d, 6H, $J = 7$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$),
 1.8 (multi, H; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$),
 2.4 (d, 2H, $J = 7$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$),
 2.8 (d, 2H, $J = 6$ Hz; CH_2CHCH), 4.1 (multi, 2H;
 CH-OH , CH-NH), 4.9 (d, 2H, $J = 3$ Hz; $\text{CH}_2\text{-O}$),
 7.2 (multi, 10H; ,  und NH).

 $R_1 = 4\text{-Isobutoxyphenyl}$,
 $R_2' = \text{Benzyloxycarbonylamino}$

F 172–180 °C

Formel (VII)

 $R_1 = 4\text{-Isobutylphenyl}$, $R_4 = \text{Isobutyl}$

- 8 F 221–226 °C,
 $[\alpha]_{578}^{29} - 10.1^\circ$ ($c = 0.5$, Essigsäure)
 NMR (CF₃COOD)
 $\delta = 0.9$ (d, 6H; $J = 7$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$),
 1.1 (d, 6H; $J = 7$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$),
 2.5 (d, 2H, $J = 7$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{-Ar}$),
 3.2 (multi, 2H; $\text{CHCHCH}_2\text{-Ar}$),
 4.2 (multi, H; CH-NH_2), 4.8 (multi, H;
 CH-NH), 5.0 (d, H, $J = 4$ Hz; CH-OH),

7.2 (s, 4H; ).
 $R_1 = 4\text{-Isobutylphenyl}$, $R_4 = \text{Isobutyl}$

F 210–215 °C (Zersetzung)

Formel (III)

- $R_1 = 4\text{-Fluorophenyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$
 $R_3 = \text{Wasserstoff}$ (*siehe Fussnote 5)
- 10 F 152–154 °C
 NMR (DMSO- d_6) $\delta = 1.9$ (s, 3H; CH_3)
 4.4 (d, H, $J = 4$ Hz; CH-OH), 5.6 (dd, H; CH-NH)
 27 (multi, 5H;  und NH).
- $R_1 = 3\text{-Hydroxyphenyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$,
 $R_3 = \text{Wasserstoff}$
- 11 F 184–187 °C (Zersetzung)
 NMR (DMSO- d_6) $\delta = 1.9$ (s, 3H; CH_3)
 4.5 (d, H, $J = 3$ Hz; CH-OH), 5.7 (dd, H; CH-NH)
 7.2 (multi, 4H; ) , 8.0 (d, H, $J = 9$ Hz; NH)
- $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$,
 $R_3 = \text{Wasserstoff}$
- 12 F 162–163 °C (Zersetzung)
 NMR (DMSO- d_6) $\delta = 2.0$ (s, 3H; CH_3)
 4.5 (d, H, $J = 4$ Hz; CH-OH), 5.8 (dd, H; CH-NH)
 29 (multi, 8H;  und NH).

Formel (V)

- $R_1 = 4\text{-Fluorophenyl}$,
 $R_2' = \text{Benzyloxycarbonylamino}$
- 10 F 126–132 °C
 NMR (DMSO- d_6)
 $\delta = 2.8$ (d, 2H, $J = 6$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}$),
 4.0 (multi, 2H; CH-NH , CH-OH),
 4.9 (s, 2H; $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.1 (multi, 10H; 
 und NH).
- $R_1 = 3\text{-Hydroxyphenyl}$,
 $R_2' = \text{Benzyloxycarbonylamino}$
- 11 F 120–125 °C
 NMR (DMSO- d_6)
 $\delta = 2.7$ (d, 2H, $J = 7$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}$),
 4.0 (d, H, $J = 3$ Hz; CH-OH),
 4.1 (multi, H; CH-NH), 5.0 (s, 2H; $\text{CH}_2\text{-O}$),
 7.0 (multi, 11H; ,  OH und NH).

Formel (IV)

- $R_1 = 4\text{-Fluorophenyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$
 $R_3 = \text{Wasserstoff}$
- F 190–191 °C
 NMR (CF₃COOD) $\delta = 2.3$ (s, 3H; CH_3),
 3.1 (d, 2H, $J = 8$ Hz; CH_2), 4.6 (d, H, $J = 3$ Hz;
 CH-OH), 4.9 (multi, H; CH-NH),
 7.2 (multi, 4H; ).
- $R_1 = 3\text{-Hydroxyphenyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$,
 $R_3 = \text{Wasserstoff}$
- F 182–191 °C (Zersetzung)
 NMR (CF₃COOD) $\delta = 2.3$ (s, 3H; CH_3),
 3.1 (d, 2H, $J = 7$ Hz; CH_2), 4.7 (d, H, $J = 2$ Hz;
 CH-OH), 4.9 (multi, H; CH-NH),
 7.1 (multi, 4H; ).
- $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$,
 $R_3 = \text{Wasserstoff}$
- F 164–168 °C
 NMR (DMSO- d_6) $\delta = 1.8$ (s, 3 H; CH_3),
 3.2 (d, 2H, $J = 7$ Hz; CH_2)
 3.9 (d, H, $J = 3$ Hz; CH-OH),
 4.3 (multi, H; CH-NH),
 7.5 (s, multi, 7H; )
 8.3 (d, H, $J = 8$ Hz; NH).

Formel (VII')

- $R_1 = 4\text{-Fluorophenyl}$,
 $R_2'' = \text{Benzyloxycarbonylamino}$,
 $R_4 = \text{Isobutyl}$, P = Benzyloxycarbonyl
- F 94–101 °C
 NMR (CDCl₃)
 $\delta = 0.8$ (d, 6H; (CH_3)₂CH), 2.9 (d, 2H, $J = 7$ Hz;
 CH-CH_2 ), 4.9, 5.1 (s, s, 2H, 2H;
 $\text{CH}_2\text{-OCOCH}_2$, $\text{CH}_2\text{-OCONH}$),
 5.6 (d, H, $J = 9$ Hz; NH),
 7.2 (multi, 15H; , ,  NH).
- $R_1 = 3\text{-Hydroxyphenyl}$,
 $R_2'' = \text{Benzyloxycarbonylamino}$,
 $R_4 = \text{Isobutyl}$, P = Benzyloxycarbonyl
- F 141–145 °C
 NMR (CDCl₃)
 $\delta = 0.8$ (d, 6H, $J = 5$ Hz; (CH_3)₂CH),
 2.8 (d, 2H, $J = 7$ Hz; $\text{CHCH}_2\text{-Ar}$),
 5.0, 5.1 (s, s, 2H, 2H; $\text{CH}_2\text{-OCOCH}_2$, $\text{CH}_2\text{-OCONH}$),
 5.5 (d, H, $J = 9$ Hz; NH),
 7.1 (multi, 16H; , ,  OH
 und NH).

$R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2' = \text{Amino}$

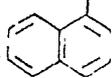
12

F 214–215 °C (Zersetzung)

NMR (CF_3COOD)

$\delta = 3.5$ (d, 2H, $J = 8$ Hz; CH_2),

4.2 (multi, H; CH-NH_2),

4.7 (d, H, $J = 4$ Hz; CH-OH), 7.5 (multi, 7H; )

Formel (VII)

$R_1 = 4\text{-Fluorophenyl}$, $R_4 = \text{Isobutyl}$

10

F 220–225 °C (Zersetzung)

$[\alpha]_{578}^{27} - 4.0^\circ$ ($c = 0.9$, Essigsäure)

NMR (CF_3COOD) $\delta = 1.0$ (dd, 6H; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$),

3.2 (d, 2H, $J = 6$ Hz; $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.2 (multi, H;

CH-NH_2),

4.8 (multi, 2H; CH-NH , CH-OH),

7.1 (multi, 4H; )

$R_1 = 3\text{-Hydroxyphenyl}$, $R_4 = \text{Isobutyl}$

11

F 205–210 °C (Zersetzung);

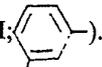
NMR (CF_3COOD)

$\delta = 1.1$ (dd, 6H; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$),

3.3 (d, 2H, $J = 6$ Hz; $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.2 (multi, H;

CH-NH_2),

4.8 (multi, 2H; CH-OH , CH-NH), 7.1

(multi, 4H; )

Formel (VII')

$R_1 = 1\text{-Naphthyl}$,

$R_2'' = \text{Benzyloxycarbonylamino}$

$R_4 = \text{Isobutyl}$, $P = \text{Benzyloxycarbonyl}$

12

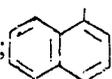
F 124–128 °C

NMR (CDCl_3)

$\delta = 0.9$ (d, 6H, $J = 4$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$),

2.8 (d, 2H, $J = 7$ Hz; CH_2 -) , 5.0, 5.1 (s, s, 2H,

2H; $\text{CH}_2\text{-OCONH}$, $\text{CH}_2\text{-OCOCH}$),

5.7 (d, H, $J = 7$ Hz; NH), 7.4 (multi, 18H; 

,  und NH).

Formel (III)

$R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$,

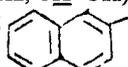
$R_3 = \text{Wasserstoff}$

13

F 138.5–141.5 °C (Zersetzung)

NMR (DMSO-d_6)

$\delta = 2.0$ (s, 3H; CH_3), 4.6 (d, H, $J = 4$ Hz; CH-OH),

5.9 (dd, H; CH-NH), 8.2 (multi, 8H; 

und NH).

$R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2' = \text{Benzyloxycarbonylamino}$

F 110–120 °C

NMR (CDCl_3)

$\delta = 2.8$ (d, 2H, $J = 8$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}$)

4.1 (d, H, $J = 2$ Hz; CH-OH),

4.4 (multi, H; CH-NH), 5.0 (s, 2H; $\text{CH}_2\text{-O}$),

7.3 (multi, 12H;  und )

8.3 (d, H, $J = 9$ Hz; NH).

Formel (VII)

$R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_4 = \text{Isobutyl}$

F 185–191 °C (Zersetzung)

Formel (IV)

$R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$,

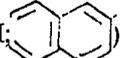
$R_3 = \text{Wasserstoff}$

F 174–178 °C

NMR (CF_3COOD) $\delta = 2.2$ (s, 3H; CH_3)

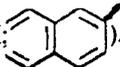
3.2 (d, 2H, $J = 8$ Hz; CH_2), 4.6 (d, H, $J = 3$ Hz;

CH-OH), 5.0 (multi, H; CH-NH),

7.6 (multi, 7H; )

- 14 $R_1 = 2\text{-Methoxyphenyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$
 $R_3 = \text{Wasserstoff}$
- Siehe Beispiel 2-(1)
- $R_1 = 3,4\text{-Dihydroxyphenyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$
 $R_3 = \text{Wasserstoff}$
- 15 F 146–150 °C (Zersetzung)
 NMR (DMSO- d_6) $\delta = 1.9$ (s, 3H; CH_3)
 4.4 (d, H, $J = 4$ Hz; CH-OH), 5.6 (dd, H; CH-NH),
 7.2 (multi, 3H; )
 7.9 (d, H, $J = 9$ Hz; NH).

Formel (V)

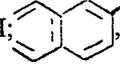
- $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2' = \text{Amino}$
- 13 NMR (CF_3COOD)
 $\delta = 3.4$ (dd, 2H; CH_2), 4.3 (multi, H; CH-NH),
 4.7 (d, H, $J = 3$ Hz; CH-OH),
 7.6 (multi, 7H; )
- $R_1 = 2\text{-Hydroxyphenyl}$, $R_2' = \text{Amino}$ (*s. Fussnote 1)
- 14 F 235–239 °C (Zersetzung)
 NMR (CF_3COOD)
 $\delta = 3.4$ (d, 2H, $J = 7$ Hz; CH_2), 4.3 (multi, H;
 CH-NH), 4.7 (d, H, $J = 4$ Hz; CH-OH),
 7.2 (multi, 4H; )

$R_1 = 2\text{-Methoxyphenyl}$, $R_2 = \text{Acetylamino}$
 $R_3 = \text{Wasserstoff}$

Siehe Beispiel 2-(2)

- $R_1 = 3,4\text{-Dihydroxyphenyl}$,
 $R_2 = \text{Acetylamino}$, $R_3 = \text{Wasserstoff}$
- F 235–239 °C (Zersetzung)
 NMR (CF_3COOD) $\delta = 2.3$ (s; CH_3),
 4.7, 4.8 (d, multi, H, H; CH-OH , CH-NH),
 7.9 (multi, 3H; )

$R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2' = \text{Benzyloxycarbonylamino}$

- F 172–174 °C
 NMR (DMSO- d_6)
 $\delta = 3.0$ (d, 2H, $J = 8$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}$),
 4.0 (d, H, $J = 3$ Hz; CH-OH),
 4.2 (multi, H; CH-NH), 4.9 (s, 2H; $\text{CH}_2\text{-O}$),
 7.4 (multi, 13H; ,  und NH).
- $R_1 = 2\text{-Hydroxyphenyl}$,
 $R_2' = \text{Benzyloxycarbonylamino}$
- F 110–115 °C
 NMR (CDCl_3)
 $\delta = 2.9$ (d, 2H, $J = 7$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}$),
 4.2 (d, H, $J = 2$ Hz; CH-OH), 4.3 (multi, H;
 CH-NH), 4.9 (d, 2H, $J = 2$ Hz; $\text{CH}_2\text{-O}$),
 6.9 (multi, 11H; , , OH und
 NH).

Formel (V)

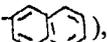
- $R_1 = 3,4\text{-Dihydroxyphenyl}$, $R_2' = \text{Benzyloxycarbonylamino}$
- 15 A NMR (DMSO- d_6) $\delta = 2.8$ (d, 2H, $J = 8$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}$),
 4.1, 4.2 (d, multi, H, H, $J = 2$ Hz; CH-OH , CH-NH), 5.0 (s, 2H; $\text{CH}_2\text{-O}$),
 6.7 (multi, 3H; )
 7.2 (s, 5H; )
- B F 129–133 °C
 NMR (DMSO- d_6) $\delta = 4.9$ (s, 2H; $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.5 (multi, 3H; )
 7.3 (s, 5H; )
- (* s. Fussnote 2)

(Formel (VII'))

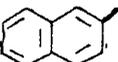
R₁ = 2-Naphthyl,
 R₂' = Benzyloxycarbonylamino,
 R₄ = Isobutyl, P = Benzyloxycarbonyl

13

F 119–122 °C
 NMR (CDCl₃) δ = 0.9 (dd, 6H; (CH₃)₂CH),

3.1 (d, 2H, J = 7 Hz; CH₂ ) ,

5.0, 5.1 (s, s, 2H, 2H; CH₂-OCOCH, CH₂-OCONH),

5.5 (d, H, J = 8 Hz; NH), 7.4 (multi, 18H; )

 ,  und NH).

Formel (VII')

R₁ = 2-Hydroxyphenyl,
 R₂' = Benzyloxycarbonylamino
 R₄ = Isobutyl, P = Benzyloxycarbonyl

14

F 120–130 °C
 NMR (CDCl₃)
 δ = 0.9 (d, 6H, J = 5 Hz; (CH₃)₂CH)

3.0 (d, 2H, J = 8 Hz; CHCH₂-Ar),
 5.0, 5.1 (s, s, 2H, 2H; CH₂-OCOCH, CH₂-OCONH),
 5.3 (d, H, J = 9 Hz; NH), 7.1 (multi, 16H; )

 ,  , OH und NH).

R₁ = 3,4-Dihydroxyphenyl,
 R₂' = Benzyloxycarbonylamino,
 R₄ = Isobutyl, P = Benzyloxycarbonyl

15

F 70–75 °C
 NMR (CDCl₃) δ = 0.8 (α, 6H; J = 4 Hz. (CH₃)₂CH)
 2.7 (d, 2H, J = 7 Hz; CH-CH₂-Ar, 4.1 (d, H, J = 3 Hz;
 CH-OH),
 4.5 (multi, H; CH-NH), 5.0, 5.1 (s, s, 2H, 2H;
 CH₂-OCOCH,
 CH₂-OCONH), 5.5 (d, H, J = 9 Hz; NH), 6.6 (multi,

3H; ), 7.3 (s, s, 5H, 5H;  und ).

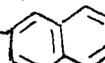
Formel (VII)

R₁ = 2-Naphthyl, R₄ = Isobutyl

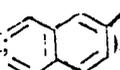
F 226–229 °C (Zersetzung)

[α]₅₇₈²⁵ - 6.5° (c = 1, Essigsäure)

NMR (CF₃COOD) δ = 1.0 (dd, 6H;

(CH₃)₂CH), 3.4 (multi, 2H; CH₂ )

4.3 (multi, H; CH-NH₂), 4.8 (multi, 2H;

CH-OH, CH-NH), 7.6 (multi, 7H; )

Formel (VII)

R₁ = 2-Hydroxyphenyl, R₄ = Isobutyl

F 238–244 °C (Zersetzung)

[α]₅₇₈²⁹ - 7.7° (c = 0.5, Essigsäure)

NMR (CF₃COOD) δ = 1.1 (dd, 6H;
 (CH₃)₂CH), 3.2 (d, 2H, J = 7 Hz; CH₂-Ar),
 4.3 (multi, H; CH-NH₂), 4.7 (multi, 2H;
 CH-OH, CH-NH),

7.1 (multi, 4H; ).

R₁ = 3,4-Dihydroxyphenyl, R₄ = Isobutyl

F 175–185 °C (Zersetzung)

[α]₅₇₈²⁹ - 13.3° (c = 0.5, Essigsäure)

NMR (CF₃COOD) δ = 1.1 (dd, 6H;
 (CH₃)₂CH), 3.2 (d, H, J = 6 Hz; CH₂-Ar),
 4.2 (multi, H; CH-NH₂), 4.9 (multi, 2H;

CH-OH, CH-NH), 7.1 (multi 3H; ).

Formel (VII')

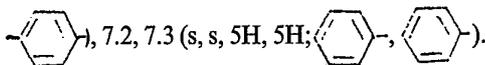
R₁ = 4-Methoxyphenyl,
R₂' = Benzyloxycarbonylamino
R₄ = Isopropyl, P = Benzyloxycarbonyl,
(2S,3R)-Form

16

F 123–125 °C

[α]₅₇₈²⁸ + 22.8° (c = 1, Essigsäure)NMR (CDCl₃)

δ = 0.8 (dd, 6H; (CH₃)₂CH),
2.1 (multi, H; (CH₃)₂CH), 2.9 (d, 2H, J = 7 Hz;
CH–CH₂–Ar), 3.9 (s, 3H; CH₃–O),
4.2 (dd, multi, H, H; CH–OH, CH₂–CH–NH)
4.6 (dd, H; CO–CH–NH),
5.0, 5.1 (s, s, 2H, 2H; CH₂–OCOCH, CH₂–OCONH),
5.9 (d, H, J = 8 Hz; NH), 6.7, 7.1 (d, d, 2H, 2H,
J = 8 Hz;



(* siehe Fussnote 3)

Formel (VII')

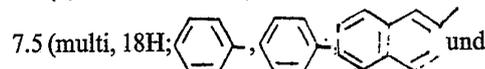
R₁ = 2-Naphthyl,
R₂' = Benzyloxycarbonylamino,
R₄ = 1-Methylpropyl, P = Benzyloxycarbonyl

17

F 106–111 °C

NMR (CDCl₃)

δ = 0.8, 0.9 (d, t, 3H, 3H, J = 6 Hz, J = 6 Hz;
CH₃–CH,
CH₃–CH₂), 3.1 (d, 2H, J = 7 Hz; CH–CH₂–Ar),
4.2 (d, H, J = 2 Hz; CH–OH),
4.6 (multi, H; CH–NH),
4.9, 5.1 (s, s, 2H, 2H; CH₂–OCOCH, CH₂–OCONH),
5.7 (d, H, J = 8 Hz; NH),



NH).

(*siehe Fussnote 4)

Fussnote 1:

Herstellung von threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-butansäure:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-butansäure (2,67 g, 10,0 mM), hergestellt nach Beispiel 2(2) wurden zu 12 ml 47%iger Bromwasserstoffsäure gegeben. Die Mischung wurde auf 100 °C erwärmt und die Umsetzung war nach 6 Std. abgeschlossen. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck zur Trockenheit konzentriert. Der Rückstand wurde in 10 ml Wasser gelöst und nochmals unter vermindertem Druck zur Trockenheit konzentriert. Dieses Auflösen und Konzentrieren wurde nochmals wiederholt. Schliesslich wurde der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst und die wässrige Phase mit konzentriertem wässrigem Ammoniak auf pH 5 bis 6 eingestellt. Nach Abkühlung auf Eis wurden die abgeschlossenen Kristalle ausgefiltert, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 1,40 g threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-butansäure erhalten.

Fussnote 2:

threo-(2RS)-3-Benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-

Formel (VII)

R₁ = 4-Methoxyphenyl,
R₄ = Isopropyl
(2S,3R)-Form

F 240–243 °C (Zersetzung)

[α]₅₇₈³¹ + 5.0° (c = 1, Essigsäure)NMR (CF₃COOD)

δ = 1.1 (d, 6H, J = 7 Hz; (CH₃)₂CH),
2.4 (multi, H; (CH₃)₂CH)
3.3 (multi, 2H; CH₂–Ar), 4.0 (s, 3H; CH₃–O)
4.1 (multi, H; CH–NH₂),
4.6 (d, H, J = 6 Hz; CH–NH), 4.9 (d, H, J = 3 Hz;
CH–OH), 7.1, 7.3 (d, d, 2H, 2H, J = 9 Hz;



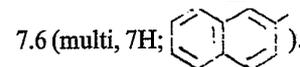
Formel (VII)

R₁ = 2-Naphthyl
R₄ = 1-Methylpropyl

F 225–230 °C (Zersetzung)

[α]₅₇₈³¹ + 17.3° (c = 1, Essigsäure)NMR (CF₃COOD)

δ = 1.1 (d, t, H, 3H; CH₃–CH, CH₃–CH₂),
3.4 (d, 2H, J = 6 Hz; CH₂–Ar),
4.3 (multi, H; CH–NH₂)
4.7 (d, H, J = 5 Hz; CH–NH),
4.9 (d, H, J = 4 Hz; CH–OH),



(3,4-dihydroxyphenyl)-butansäure, hergestellt durch Umsetzung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-(3,4-dihydroxyphenyl)-butansäure und Benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiolcarbonat, wurde in gleicher Weise isoliert, wie das Reaktionsprodukt von Beispiel 1, Absatz 6. Die isolierte Verbindung war hygroskopisch. Die Kernresonanzdaten der isolierten Verbindung sind in Kolonne A der Tabelle II angegeben. Ein Teil der Kristalle wurde in Aceton gelöst und die Lösung durch Zugabe von Dicyclohexylamin neutralisiert. Die abgeschiedenen Kristalle wurden ausgefiltert, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Schmelzpunktwert und Kernresonanzdaten des erhaltenen Dicyclohexylaminsalzes sind in Kolonne B der Tabelle II angegeben.

Fussnote 3:

Das hier verwendete Ausgangsmaterial war (2S,3R)-3-Benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansäure, hergestellt gemäss Beispiel 1, Absatz 6.

Fussnote 4:

Das hier verwendete Ausgangsmaterial war threo-(2RS)-3-Benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(2-naphthyl)-bu-

tansäure, die Verbindung der Formel (V), deren Herstellung in Beispiel 12 beschrieben ist.

Fussnote 5:

Die Kennwerte der folgenden Verbindungen, die als Materialien in den Beispielen 8 und 10 verwendet werden, sind wie folgt: N-[2-Oxo-2-(4-isobutylphenyl)-ethyl]-benzamid, F 106 bis 109 °C; N-[2-Oxo-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-acetamid, F 153 bis 155 °C.

Beispiel 18

1. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-bromphenyl)-butansäure:

N-[2-Oxo-2-(4-bromphenyl)-ethyl]-acetamid (F 173 bis 175 °C) (17,0 g, 66,0 mM), 15,8 g (0,188 Mol) Natriumbicarbonat und 10,9 g (0,120 Mol) Glyoxylsäuremonohydrat wurden in einer Mischung aus 170 ml Methanol und 20 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde bei 50 bis 60 °C reagieren gelassen und die Umsetzung war nach 5 Std. vollständig. Die Reaktionslösung wurde wie in Beispiel 1, Absatz 1, behandelt und ergab das Zielprodukt von Beispiel 18 in einer Ausbeute von 12,7 g (58,4%), F 177 bis 180 °C (Zersetzung).

NMR (DMSO- d_6) δ = 1.8 (s, 3H; CH₃), 4.5 (d, H, J = 5 Hz; CH-OH), 5.6 (dd, H; CH-NH), 7.7 (multi, 4H;

, 8.1 (d, H, J = 8 Hz; NH).

Beispiel 19

1. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenyl-butansäure:

N-(2-Oxo-2-phenylethyl)-acetamid (4,43 g, 0,025 Mol) und 4,20 g (0,05 Mol) Natriumbicarbonat wurden in einer Mischung aus 13,0 g (0,044 Mol) einer 25%igen wässrigen Glyoxylsäurelösung und 25 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde über Nacht bei 50 bis 60 °C reagieren gelassen und die Umsetzung war dann beendet. Die Reaktionslösung wurde mit Eis gekühlt und mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Das Zielprodukt, threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenyl-butansäure wurde in einer Ausbeute von 4,07 g (64,9%) erhalten, F 151 bis 152 °C (Zersetzung).

NMR (DMSO- d_6) δ = 2.0 (s, 3H; CH₃) 4.6 (d, H, J = 3 Hz; CH-OH), 5.9 (dd, H; CH-NH) 7.7 (multi, 5H; )

Ausserdem wurde im Kernresonanzspektrum eine breite Absorption bei 6,6 bis 8,0 festgestellt, die von NH und OH stammte und durch Zugabe von D₂O ausgeschaltet wurde.

2. Herstellung von threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenyl-butansäure (3,00 g, 0,012 Mol) wurden in 25 ml Essigsäure gelöst. Die Lösung wurde unter Zugabe von 0,30 g eines 5%igen Palladium/Kohle-Katalysators und Einführung von Wasserstoff unter atmosphärischem Druck bei 60 °C hydriert, wobei die Umsetzung nach etwa 6 Std. abgeschlossen war.

Nach Ausfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand mit 20 ml Ethylacetat zerrieben. Die abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Das Zielprodukt dieses Absatz wurde in einer Ausbeute von 2,33 g (82,3%), F 174 bis 176 °C, erhalten.

Ausserdem wurde im Kernresonanzspektrum eine breite Absorption bei 7,0 bis 8,0 festgestellt, die sich von OH ableitet und bei Zugabe von D₂O verschwindet.

3. Herstellung von (2S,3R)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure:

threo-(2RS)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure (10,87 g, 0,046 Mol) und 5,55 g (0,046 Mol) S(-)-1-Phenylethylamin wurden unter Erwärmung in 90 ml Ethanol gelöst und die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die abgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit wenig Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 6,37 g von optisch unreinen Kristallen erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ + 16,8° (c = 1, Methanol)

Die Kristalle (6,30 g) wurden unter Erwärmung in 100 ml Ethanol gelöst und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die abgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit wenig Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurde das S(-)-1-Phenylaminsalz von (2S,3R)-3-Acetylamino-2-hydroxy-phenyl-butansäure in einer Ausbeute von 3,45 g, F 194 bis 195 °C, erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ + 29,0° (c = 1, Methanol)

Die spezifische optische Drehung einer authentischen Probe des aus (2S,3R)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure und S(-)-1-Phenylethylamin war wie folgt:

$[\alpha]_D^{20}$ + 29,1° (c = 1, Methanol).

4. Herstellung von (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure:

Das S(-)-1-Phenylethylaminsalz von (2S,3R)-3-Acetylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure (4,25 g, 0,0119 Mol) und 1,49 g (0,0178 Mol) Natriumbicarbonat wurden in 80 ml Wasser gelöst und aus dieser Lösung S(-)-1-Phenylethylamin dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert.

Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt und unter vermindertem Druck auf etwa 40 ml konzentriert. Beim Erhitzen der konzentrierten Lösung auf Rückfluss unter Zugabe von 1,7 ml (0,02 Mol) konzentrierter Salzsäure war die Umsetzung nach 2 Std. beendet.

Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockenheit konzentriert, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst und dann zur Trockenheit konzentriert. Dieses Auflösen und Konzentrieren wurde nochmals wiederholt.

Schliesslich wurde der Rückstand in 40 ml Wasser gelöst und die Lösung mit wässriger 2 n Natriumhydroxidlösung auf pH 5 bis 6 eingestellt. Nach Kühlen in Eis wurden die abgeschiedenen Kristalle ausfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure wurde in einer Ausbeute von 1,48 g (63,8%) erhalten,

$[\alpha]_{578}^{19,5}$ + 32,5° (c = 0,76 l n HCl).

Der Vergleichswert der Verbindung ist gemäss J. Med.

Chem. 20, 510 (1977) $[\alpha]_{578}^{20}$ 25 + 29,5° (c = 1, 1 n HCl).

5. Herstellung von (2S,3R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure:

(2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure (1,45 g, 7,44 mM), 1,13 g (11,2 mM) Triethylamin und 2,24 g (8,20 mM) Benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiocarbonat wurden in einer Mischung aus 7 ml Wasser und 7 ml Dioxan gelöst. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur unter Rühren reagieren gelassen und die Umsetzung war nach 3 Std. abgeschlossen.

Die Reaktionslösung wurde mit 20 ml Wasser versetzt und die Lösung zweimal mit je 25 ml Ethylacetat gewaschen.

Die wässrige Phase wurde mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt. Das abgeschiedene ölige Produkt wurde zweimal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert, die Extrakte vereinigt, dreimal mit je 30 ml Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Nach Abfiltrieren des Natriumsulfats wurden die Filtrate unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingedampft und der Rückstand mit Petroläther zerrieben. Die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit Petroläther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 2,10 g (85,7%), F 154 bis 155 °C, erhalten.

$[\alpha]_{578}^{20} + 82,5^\circ$ (c = 1, Essigsäure)

Die Bezugswerte der Verbindung (siehe Beispiel 1(1) der JP-OS 136 118/1977) betragen F 154,5 °C; $[\alpha]_{578}^{24} + 83,5^\circ$ (c = 1,34, Essigsäure).

6. Herstellung des Benzylesters von (2S,3R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucin:

(2S,3RD)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure (2,00 g, 6,00 mM), 2,63 g (60 mM) des p-Toluolsulfonsäuresalzes von Benzyl-(S)-leucinat und 0,97 g (7,20 mM) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Kühlung mit Salz/Eis wurden 0,67 g (6,6 mM) Triethylamin und 1,49 g (7,20 mM) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben und die Lösung über Nacht reagieren gelassen.

Der ausgeschiedene Dicyclohexylharnstoff wurde ausfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockenheit konzentriert. Der Rückstand wurde mit 50 ml Ethylacetat versetzt und die sich abtrennenden Feststoffe ausfiltriert und mit wenig Ethylacetat gewaschen. Filtrat und Waschlösung wurden vereinigt und zweimal mit 0,5 n Salzsäure, dreimal mit wässriger Kochsalzlösung, zweimal mit 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung und dann dreimal mit normaler Salzlösung gewaschen und schliesslich über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Nach Ausfiltrieren des Natriumsulfates wurde das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand mit n-Hexan zerrieben. Die abgetrennten Kristalle wurden ausfiltriert, mit n-Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt dieses Absatzes wurde in einer Ausbeute von 3,19 g (99,4%), F 122 bis 123 °C, erhalten.

$[\alpha]_{578}^{24} + 15,2^\circ$ (c = 1, Essigsäure)

Die Referenzwerte der Verbindung (siehe Beispiel 2(3) der JP-OS 136 118/1977) betragen F 122 °C, $[\alpha]_{578}^{23} + 15,1^\circ$ (c = 0,77, Essigsäure).

7. Herstellung von Bestatin [(2S,3R)-3-Amino-3-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucin]:

Der Benzylester von (2S,3R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucin (3,00 g 5,60 mM) wurde in 50 ml 95%iger Essigsäure gelöst. Der Lösung wurde eine katalytische Menge Palladiumschwarz zugegeben und Wasserstoff unter atmosphärischem Druck eingeführt, wobei die katalytische Reduktion nach 2 Std. beendet war. Nach Ausfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingedampft und der Rückstand mit 30 ml Aceton zerrieben. Die gebildeten Kristalle wurden ausfiltriert und in 1 n Salzsäure gelöst. Nach Abtrennung von unlöslichem Material durch Zugabe einer kleinen Menge Aktivkohle wurde das Filtrat mit verdünntem wässrigem Ammoniak auf pH 5 bis 6 eingestellt. Die ausgefällten Kristalle wurden ausfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt dieses Absatzes wurde in einer Ausbeute von 1,47 g (85,0%) erhalten.

$[\alpha]_{578}^{25} - 21,1^\circ$ (c = 1, Essigsäure).

Der Bezugswert der Verbindung (siehe Beispiel 2(4) der JP-OS 136 118/1977) ist $[\alpha]_{578}^{25} - 21,8^\circ$ (c = 0,45, Essigsäure).

Beispiel 20

1. Herstellung des N-Hydroxysuccinimidesters von (2S,3R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure:

(2S,3R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure (6,58 g, 0,02 Mol), hergestellt wie in Beispiel 19(5), und 2,30 g (0,02 Mol) N-Hydroxysuccinimid wurden in einer Mischung aus 60 ml Dioxan und 60 ml Ethylacetat gelöst. Nach Abkühlung der Lösung auf unter 0 °C wurden 4,12 g (0,02 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben und die Reaktionsmischung 1 Std. bei dieser Temperatur und dann über Nacht bei Raumtemperatur reagieren gelassen.

Nach Abtrennung abgeschiedener unlöslicher Anteile durch Filtration wurde das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mit Petroläther (Fraktion mit Kp 30 bis 70 °C) verfestigt und erneut aus Ethylacetat und Petroläther ausgefällt. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 6,51 g (75,4%), F 111 bis 112 °C, erhalten.

$[\alpha]_{578}^{30} + 35,4^\circ$ (c = 1,5, Essigsäure).

2. Herstellung von (2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-argininhydrochlorid:

Der N-Hydroxysuccinimidester von (2S,3R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure (4,26 g, 0,01 Mol) wurde in 30 ml Dioxan gelöst, das mit einer Lösung von 2,11 g (0,01 Mol) Argininhydrochlorid und 1,40 ml (0,01 Mol) Triethylamin in 30 ml Wasser versetzt worden war. Die Lösung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur reagieren gelassen.

Nach der Umsetzung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in einer 1:1 (V/V)-Mischung aus Chloroform und Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit «Silicagel» H, Typ 60, der Säulenchromatographie unterzogen. Es wurden die das Zielprodukt enthaltenden Fraktionen gesammelt und das Lösungsmittel aus diesen unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wurde öliges (2S,3R)-Benzoyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-argininhydrochlorid in einer Ausbeute von 2,02 g (38,7%) erhalten.

Das so erhaltene Hydrochlorid wurde in einer Mischung aus 40 ml Methanol und 20 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur unter atmosphärischem Druck während 6 Std. unter Verwendung von Palladiumschwarz katalytisch reduziert.

Nach Ausfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde zur Ausfällung von Kristallen mit Aceton versetzt. Die ausgefällten Kristalle wurden ausfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 1,19 g (30,7%) erhalten.

$[\alpha]_{578}^{30} - 6,4^\circ$ (c = 1,2, Essigsäure).

Rf-Wert 0,08 (gemessen an «Silicagel» 60 F₂₅₄ Platte (Hersteller: Merck) unter Verwendung von n-BuOH:AcOH:H₂O = 4:1:1) als Entwicklungslösungsmittel.

Beispiel 21

1. Herstellung von threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansäure:

N-(2-Oxo-2-phenylethyl)-benzamid (16,7 g, 0,07 Mol) und 13,0 g (0,155 Mol) Natriumbicarbonat wurden in einer Mischung aus 3,75 g (0,13 Mol) einer 25%igen wässrigen Glyoxylsäurelösung, 100 ml Wasser und 250 ml Methanol

gelöst. Die Lösung wurde über Nacht bei 50 bis 60 °C reagieren gelassen.

Nach Ausfiltrieren von unlöslichen Anteilen wurde das Filtrat der Reaktionslösung unter vermindertem Druck zur Abdestillation von Methanol konzentriert. Die konzentrierte Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure zur Einstellung des pH-Wertes auf 1 bis 2 versetzt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Das kristalline Rohprodukt (17,6 g) wurde aus Ethylacetat umkristallisiert und lieferte das reine Zielprodukt in einer Ausbeute von 13,5 g (61,8%), F 174 bis 176 °C (Zersetzung).

NMR (DMSO- d_6) δ = 4.6 (d, H, J = 4 Hz; CH-OH), 5.9

(dd, H; CH-NH) 7.7 (multi, 10H;  und ) , 8.5 (d, H, J = 9 Hz; NH).

2. Herstellung von threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure:

threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenyl-butansäure (5,00 g, 0,016 Mol) und 0,50 g eines 10%igen Palladium/Kohle-Katalysators wurden in 90 ml Essigsäure gemischt. Die Mischung wurde bei 70 °C unter Einführung von Wasserstoff bei atmosphärischem Druck behandelt und die Umsetzung war nach etwa 8 Std. beendet.

Nach Ausfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der ölige Rückstand wurde gründlich mit Petroläther (Fraktion mit Kp 30 bis 70 °C) zerrieben und die überstehende Flüssigkeit abgegossen. Nach Zugabe von frischem Petroläther und Reiben der Glaswand mit einem Glasstab unter Kühlung erfolgte die Kristallisation. Nach 1 Std. bei Raumtemperatur wurden die Kristalle ausfiltriert, mit Petroläther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 4,61 g (96,4%), F 144 bis 145 °C, erhalten.

NMR (DMSO- d_6) δ = 2.9 (d, 2H, J = 7 Hz; CH₂), 4.0 (d,

H, J = 3 Hz; CH-OH), 4.55 (multi, H; CH-NH), 7.25, 7.5 (s, multi, 10H;  und ) 7.95 (d, H, J = 8 Hz; NH).

3. Herstellung von (2S,3R)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure:

threo-(2RS)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure (6,30 g, 0,0211 Mol) und 2,57 g (0,211 Mol) S(-)-1-Phenylethylamin wurden unter Erwärmung in 18 ml Ethanol gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen.

Die abgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Es wurde das S(-)-1-Phenylethylaminsalz von (2S,3R)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure in einer Ausbeute von 1,22 g (27,5%) erhalten, F 147 bis 148 °C.

$[\alpha]_{578}^{29} + 70,6^\circ$ (c = 1,02, Essigsäure).

Elementaranalyse für C₂₅H₂₈N₂O₄
gefunden: C 71,67, H 6,99, N 6,73
berechnet: C 71,39, H 6,72, N 6,67

Das so erhaltene Salz (1,0 g, 2,38 mM) wurde mit einer Mischung aus 20 ml n-Schwefelsäure und 50 ml Ethylacetat geschüttelt. Die Ethylacetatphase wurde abgetrennt und bis zur Neutralität wiederholt mit Wasser gewaschen. Dann wurde die Lösung über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Ausfiltrieren des Magnesiumsulfates wurde das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand aus Ethylacetat und Petroläther (Fraktion mit Kp 30 bis 70 °C) kristallisiert. Die gewonnenen Kristalle wurden

filtriert, mit dem obigen Mischlösungsmittel gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt wurde in einer Ausbeute von 0,64 g, F 172 bis 173 °C, erhalten.

$[\alpha]_{578}^{25} + 109,5^\circ$ (c = 1,1, Essigsäure)

Elementaranalyse für C₁₇H₁₇NO₄
gefunden: C 68,34, H 5,92, N 4,44

berechnet: C 68,19, H 5,73, N 4,68.

Beispiel 22

1. Herstellung von threo-(2RS)-2-Hydroxy-4-oxo-4-phenyl-3-phthalimino-butansäure:

N-(2-Oxo-2-phenylethyl)-phthalimid (10,0 g, 0,0377 Mol) und 9,0 g (0,107 Mol) Natriumbicarbonat wurden in einer Mischung aus 20,1 g (0,068 Mol einer 25%igen wässrigen Glyoxylsäurelösung und 20 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wurde 24 Std. bei 50 bis 60 °C reagieren gelassen.

Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck zur Abdestillation des Ethanols konzentriert. Die konzentrierte Lösung wurde in einer Mischung aus 100 ml Ethylacetat und 50 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung aufgenommen und mit dieser geschüttelt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Es wurde das Zielprodukt in einer Ausbeute von 1,97 g (15,4%), F 168 bis 170 °C (Zersetzung) erhalten.

NMR (DMSO- d_6) δ = 4.55 (d, H, J = 4 Hz; CH-OH), 5.8

(dd, H; CH-NH), 7.8 (multi, 9H;  und ) 8.45 (d, H, J = 9 Hz; NH).

2. Herstellung von threo-(2RS)-3-Hydroxy-4-phenyl-3-phthalimino-butansäure:

threo-(2RS)-2-Hydroxy-4-oxo-4-phenyl-3-phthalimino-butansäure (1,0 g, 2,90 mM) und 0,10 g eines 10%igen Palladiumschwarz-Katalysators wurden zu 20 ml Essigsäure gegeben. Die Mischung wurde unter Einführung von Wasserstoff bei 70 °C unter atmosphärischem Druck während 5,5 Std. katalytisch reduziert.

Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck konzentriert. Dann wurde Petroläther (Fraktion Kp 30 bis 70 °C) und eine kleine Menge Ethylacetat zum Rückstand gegeben, um das ölige Produkt zu kristallisieren. Die abgeschiedenen Kristalle wurden ausfiltriert, mit Petroläther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Zielprodukt dieses Absatzes wurde in einer Ausbeute von 0,55 g (57%), F 97 bis 103 °C (schäumend), erhalten.

NMR (DMSO- d_6) δ = 2.9 (d, 2H, J = 7 Hz; CH₂), 3.9 (d, H, J = 3 Hz; CH-OH), 4.4 (multi, H; CH-NH), 7.3, 7.5 (s,

multi, 9H;  und .

In analoger Weise wie in den Beispielen 18 bis 22 beschrieben, wurden weitere Verbindungen hergestellt, die in der folgenden Tabelle III zusammengestellt sind. Als Ausgangsmaterialien für die Herstellung der Verbindungen der Formel (III) wurden die entsprechenden Verbindungen der Formel (I) oder (II) verwendet. Alle Verbindungen der Tabelle III liegen in threo-(2RS)-Form vor.

Tabelle III

	Formel (III)	Formel (IV)
	R ₁ = Phenyl, R ₂ = Chloroacetylamino R ₃ = Wasserstoff	R ₁ = Phenyl, R ₂ = Chloroacetylamino R ₃ = Wasserstoff
23	F 141–142 °C (Zersetzung) NMR (DMSO-d ₆) δ = 4.2 (s, 2H; CH ₂), 4.5 (d, H, J = 4 Hz; CH-OH), 5.7 (dd, H; CH-NH), 7.8 (multi, 5H; ) , 8.4 (d, H, J = 9 Hz; NH).	F 108–110 °C NMR (CDCl ₃) δ = 2.95 (d, 2H, J = 7 Hz; CH ₂ - ) , 4.0, 4.2 (s, d, H, 2H; CH-OH, CH ₂ -Cl), 4.7 (multi, H; CH-NH), 7.15 (d, H, J = 10 Hz; NH), 7.25 (s, 5H, ) .
	R ₁ = Phenyl, R ₂ = t-Butyloxycarbonylamino R ₃ = Wasserstoff (*s. Fussnote 1)	R ₁ = Phenyl, R ₂ = t-Butyloxycarbonylamino R ₃ = Wasserstoff
24	F 142–143 °C (Zersetzung) NMR (DMSO-d ₆) δ = 1.35 (s, 9H; (CH ₃) ₃ C), 4.3 (d, H, J = 4 Hz; CH-OH), 5.35 (dd, H; CH-NH), 6.6 (d, H, J = 10 Hz; NH), 7.8 (multi, 5H; )	NMR (CDCl ₃) δ = 1.4 (s, 9H; (CH ₃) ₃ C), 2.9 (d, 2H, J = 7 Hz; CH ₂), 4.1 (s, H; CH-OH), 4.2 (multi, H; CH-NH), 7.2 (s, 5H; ) .
	Formel (III)	Formel (IV)
	R ₁ = 3-Hydroxyphenyl, R ₂ = Benzoylamino R ₃ = Wasserstoff	R ₁ = 3-Hydroxyphenyl, R ₂ = Benzoylamino R ₃ = Wasserstoff
25	F 176–177 °C (Zersetzung) NMR (DMSO-d ₆) δ = 4.7 (d, H, J = 4 Hz; CH-OH), 5.95 (dd, H; CH-NH), 7.5 (multi, 9H;  , ) . 8.4 (d, H, J = 9 Hz; NH)	F 80–90 °C (schäumend), 162–165 °C NMR (DMSO-d ₆) δ = 2.95 (d, 2H, J = 7 Hz; CH ₂), 4.15 (d, H, J = 2 Hz; CH-OH), 4.7 (multi, H; CH-NH), 7.2, 7.4 (s, multi, 5H, 4H;  , )
	R ₁ = 4-Hydroxyphenyl, R ₂ = Acetylamino R ₃ = Wasserstoff	R ₁ = 4-Hydroxyphenyl, R ₂ = Acetylamino R ₃ = Wasserstoff
26	F 179–181 °C (Zersetzung) NMR (DMSO-d ₆) δ = 1.9 (s, 3H; CH ₃), 4.45 (d, H, J = 3 Hz; CH-OH), 5.7 (dd, H; CH-NH), 6.9, 7.9 (dd, 2H, 2H, J = 8 Hz; ) , 7.95 (d, H, J = 8 Hz; NH).	F 194–197 °C (Zersetzung) NMR (DMSO-d ₆) δ = 2.3 (s, 3H; CH ₃), 3.1 (d, 2H, J = 7 Hz; CH ₂) 4.65 (s, H; CH-OH), 4.85 (multi, H; CH-NH), 6.9, 7.2 (d, d, 2H, 2H, J = 8 Hz; ) , 8.6 (d, H, J = 9 Hz; NH).

Formel (III)

R₁ = Phenyl, R₂ = Chloroacetylamino
R₃ = Methyl

27

F 119–121 °C

NMR (CDCl₃)

δ = 3.9 (s, 3H; CH₃), 4.1 (s, 2H; CH₂),
4.6 (d, H, J = 2 Hz; CH–OH), 5.95 (dd, H; CH–NH),

7.8 (multi, 5H; ).

Formel (IV)

R₁ = Phenyl, R₂ = Chloroacetylamino
R₃ = Methyl

NMR (CDCl₃)

δ = 2.95 (d, 2H, J = 7 Hz; -CH₂),

3.7 (s, 3H; CH₃), 3.95 (s, 2H; CH₂-Cl),

4.15 (d, H, J = 2 Hz; CH–OH),

4.6 (multi, H; CH–NH), 6.9 (d, H, J = 9 Hz; NH)

7.3 (s, 5H; ).

15

IR-Spektrum

$\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$ (cm⁻¹) = 3400 und 3300 (breit),

1740 (breit), 1660 (breit), 1605, 1545

20

und 1525 (breit), 1500, 1440, 1410, 1270 und 1220

(breit), 1120, 995, 930,

915, 860, 750, 700.

Fussnote 1:

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-t-Butoxycarbon-
ylaminoacetophenon wurde durch Umsetzen von 2-Amino-
acetophenonhydrochlorid mit t-Butyl-S-4,6-dimethylpyrimi-
din-2-yl-thiolcarbonat und Triethylamin in einer Mischung
aus Dioxan und Wasser (1:1) hergestellt.

Beispiel 28

threo-(2RS)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure
(39,0 g, 0,200 Mol) wurde aus threo-(2RS)-3-Acetyl-amino-2-
hydroxy-4-phenyl-butansäure gemäss Beispiel 19(2) durch
Hydrolyse mit Salzsäure in gleicher Weise wie in Beispiel 1(4),
65,80 g (0,240 Mol) Benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-
thiolcarbonat und 42,0 ml (0,300 Mol) Triethylamin durch
Reagierenlassen der Mischung in einem Mischlösungsmittel
aus 300 ml Wasser und 300 ml Dioxan durch Behandlung
nach der in Beispiel 1, Absatz 6, beschriebenen Weise umge-
setzt, was threo-(2RS)-3-Benzylloxycarbonylamino-2-hydr-
oxy-4-phenyl-butansäure in einer Ausbeute von 61,30 g
(93,2%), F 133 bis 134 °C, ergab.

Elementaranalyse für C₁₈H₁₉NO₅

gefunden: C 65,83, H 5,77, N 4,13

berechnet: C 65,62, H 5,82, N 4,26.

Die so erhaltene Säure (5,73 g, 0,0174 Mol) wurde zusam-
men mit 7,47 g (0,0174 Mol) Brucinmonohydrat unter Er-
wärmen in 100 ml Ethylacetat gelöst und über Nacht bei

²⁵ Raumtemperatur stehengelassen. Die abgeschiedenen Kri-
stalle wurden ausfiltriert und mit Ethylacetat umkristallisiert.
Es wurde das Brucinsalz von (2S,3R)-3-Benzylloxycarbonyl-
amino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure in einer Ausbeute von
3,58 g (56,9%), F 144 °C, erhalten.

³⁰ $[\alpha]_{578}^{31} + 35,9^\circ$ (c = 1,2, Essigsäure).

Das erhaltene Brucinsalz (2,00 g, 2,63 mM) wurde in ei-
ner Mischung aus 50 ml n-Salzsäure und 100 ml Ethylacetat
gelöst und geschüttelt. Die Ethylacetatphase wurde abge-
³⁵ trennt und mit Wasser wiederholt bis zur Neutralisation ge-
waschen. Dann wurde die Lösung über wasserfreiem Magne-
siumsulfat getrocknet. Nach Ausfiltrieren des Magnesiumsul-
fates wurde das Filtrat unter vermindertem Druck konzen-
triert. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat und Petroläther
⁴⁰ (Fraktion Kp 30 bis 70 °C) kristallisiert. Die Kristalle wurden
ausfiltriert, mit dem gleichen Mischlösungsmittel wie oben
gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dies ergab (2S,3R)-3-
Benzylloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butansäure in
einer Ausbeute von 0,77 g F 154 bis 155 °C.

⁴⁵ $[\alpha]_{578}^{25} + 83,0^\circ$ (c = 1,0, Essigsäure)

Die Bezugswerte gemäss Beispiel 1(2) der JP-OS
136 118/1977 sind wie folgt: F 154,5 °C, $[\alpha]_{578}^{24} + 83,5^\circ$

⁵⁰ (c = 1,34, Essigsäure).