



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 07 628 T2 2007.08.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 509 525 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 473/06 (2006.01)**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 07 628.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/17042**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 734 281.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/101992**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.05.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **11.12.2003**

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

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.08.2007**

(30) Unionspriorität:
384478 P 31.05.2002 US

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

(73) Patentinhaber:
SCHERING CORPORATION, Kenilworth, N.J., US

(72) Erfinder:
**DAHANUKAR, H., Vilas, Edison, NJ 08817, US;
NGUYEN, N., Hoa, Dayton, NJ 08810, US; ORR, A.,
Cecilia, Clark, NJ 07066, US; ZHANG, Fucheng,
Edison, NJ 08837, US; ZAVIALOV, A., Ilia, East
Windsor, NJ 08520, US**

(74) Vertreter:
Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON XANTHIN PHOSPHODIESTERASE V INHIBITOREN UND
DEREN VORSTUFEN**

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

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

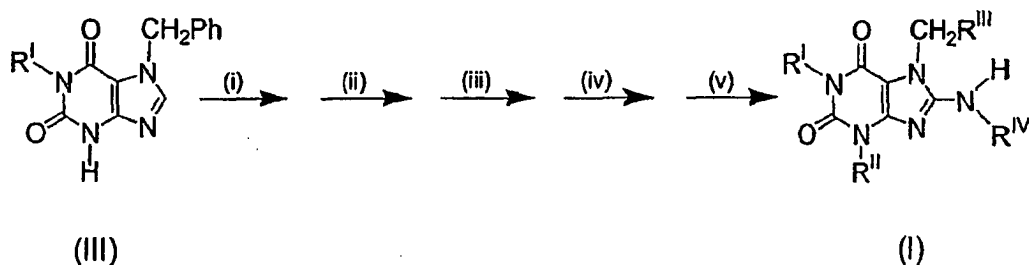
Beschreibung

1. Gebiet der Erfindung

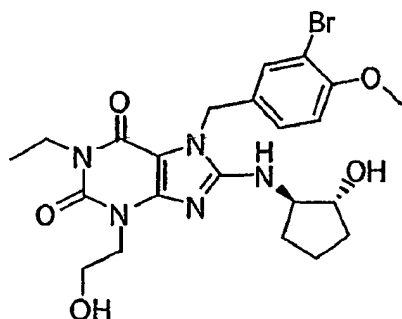
[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung polycyclischer Xanthinphosphodiesterase V ("PDE V") Inhibitoren. Die Erfindung betrifft ferner Verbindungen, die zur Herstellung von PDE V-Inhibitoren brauchbar sind.

2. Hintergrund

[0002] Verfahren zur Herstellung von PDE V-Inhibitorverbindungen finden sich in US-A-6 207 829, US-A-6 066 735, US-A-5 955 611, US-A-5 939 419, US-A-5 393 755, US-A-5 409 934, US-A-5 470 579, US-A-5 250 534, WO-A-02/24698, WO-A-99/24433, WO-A-93/23401, WO-A-92/05176, WO-A-92/05175, EP-A-740 668 und EP-A-702 555. Ein Typ von PDE V-Inhibitorverbindung enthält in seiner Struktur eine Xanthinfunctionalität. Xanthine können, wie von Peter K. Bridson and Xiaodong Wang in 1-Substituted Xanthines, *Synthesis*, 855 (Juli 1995) beschrieben, hergestellt werden, worauf hier vollständig Bezug genommen wird. WO-A-02/24698, hier vohlständig zitiert zum Zweck der Bezugnahme, lehrt eine Klasse von Xanthin-PDE V-Inhibitorverbindungen, die zur Behandlung von Impotenz geeignet sind. Es folgt ein allgemeines Verfahren, das dort zur Herstellung von PDE V-Inhibitorverbindungen mit der Formel (I) offenbart wird:



- (i) Umsetzen einer Verbindung mit der Formel (III) mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base (Einführung von R^{II} oder einer geschützten Form von R^{II});
(ii) (a) Debenzylieren und anschließendes (b) Alkylieren der aus Stufe (i) resultierenden Verbindung mit einem Alkylhalogenid, XCH₂R^{III};
(iii) (a) Deprotonieren und anschließendes (b) Halogenieren der aus Stufe (ii) resultierenden Verbindung;
(iv) Umsetzen der aus Stufe (iii) resultierenden Verbindung mit einem Amin mit der Formel R^{IV}NH₂, und
(v) Entfernen eines schützenden Anteils von R^{III}, falls vorhanden, aus der aus Stufe (iv) resultierenden Verbindung, um die Verbindung mit der Formel (I) zu bilden. R^I, R^{II}, R^{III} und R^{IV} entsprechen R¹, R², R³ beziehungsweise R³ in WO-A-02/24698 und sind dort definiert. WO-A-02/24698 (Seiten 44 und 68 bis 73) lehren auch eine Synthese für die folgende Xanthinverbindung (dort als Verbindung 13 oder Verbindung 114 in Tabelle II identifiziert):
1-Ethyl-3,7-dihydro-8-[(1R,2R)(hydroxycyclopentyl)amino]-3-(2-hydroxyethyl)-7-[(3-brom-4-methoxyphenyl)methyl]-1H-purin-2,6-dion:



Verbindung 13

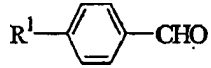
[0003] Es wäre vorteilhaft, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung polycyclischer Xanthin-PDE V-Inhibitorverbindungen zur Verfügung zu stellen. Es wäre des weiteren vorteilhaft, wenn das Verfahren hohe Ausbeuten liefern würde, ohne dass chromatographische Reinigung erforderlich ist. Es wäre überdies vorteilhaft, wenn das Verfahren Verbindungen mit hoher thermodynamischer Stabilität liefern würde. Es wäre darüber hinaus vorteilhaft, Intermediatverbindungen bereitzustellen, die in dem verbesserten Verfahren verwendet werden

können. Die Erfindung strebt die Bereitstellung dieser und anderer Vorteile an, die sich im Verlauf der Beschreibung deutlicher zeigen werden.

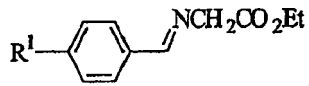
Zusammenfassung der Erfindung

[0004] Ein Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung 13, bei dem:

(a) Glycinethylester oder ein Salz davon mit

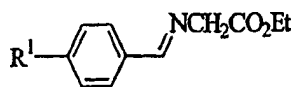


umgesetzt wird, um

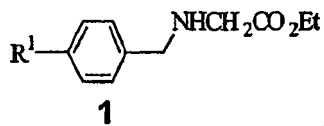


zu bilden wobei Et $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$ ist,

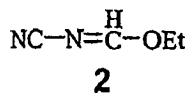
(b)



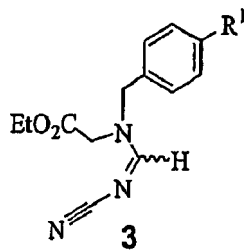
reduziert wird, um Verbindung 1 zu bilden,



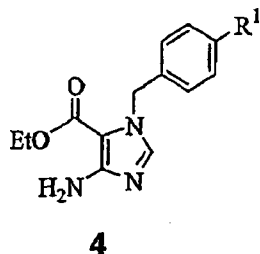
(c) Cyanamid mit einem Überschuss an Triethylorthoformiat umgesetzt wird, um Verbindung 2 zu bilden,



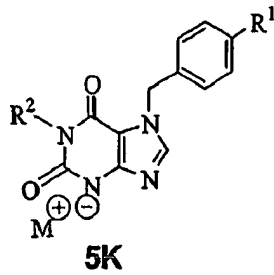
(d) Verbindung 2 mit Verbindung 1 umgesetzt wird, um Verbindung 3 zu bilden,



(e) Verbindung 3 mit einer Base umgesetzt wird, um Verbindung 4 zu bilden,

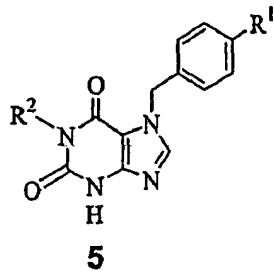


(f) Verbindung 4 in Gegenwart einer Metallbase mit $\text{R}^2\text{NHCO}_2\text{R}^1$ umgesetzt wird, um ein Verbindungssalz 5K zu bilden:

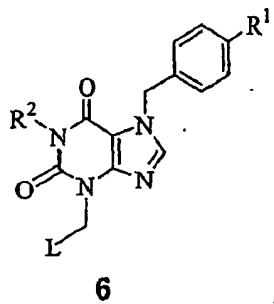


wobei M^+ ein Metallion ist,

(g) gegebenenfalls das Verbindungssalz 5K mit einer Säure umgesetzt wird, um Verbindung 5 zu bilden:

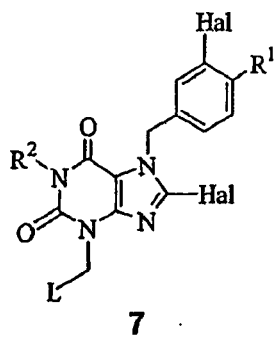


(h) das Verbindungssalz 5K oder die Verbindung 5 in der Gegenwart eines Phasentransferkatalysators mit $BrCH_2L$ umgesetzt wird, um Verbindung 6 zu bilden,

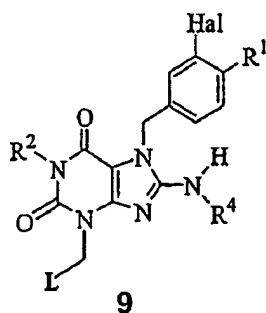


wobei L R^3 oder eine geschützte Form von R^3 ist, die R^3 mit einer Schutzgruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetat-, Propionat-, Pivaloyl-, $-OC(O)R^5$ -, $-NC(O)R^5$ - und $-SC(O)R^5$ -Gruppe enthält, wobei R^5 H oder C_{1-12} -Alkyl ist;

(i) Verbindung 6 dihalogeniert wird, um Verbindung 7 zu bilden,



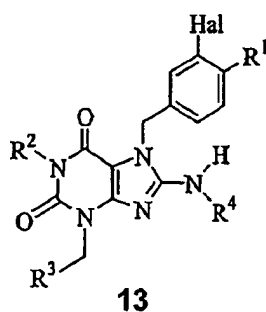
(j) Verbindung 7 mit R^4NH_2 umgesetzt wird und eine Base zugegeben wird, um Verbindung 9 zu bilden,



und

(k) (i) wenn L R³ ist, Verbindung 9 die Verbindung 13 darstellt, und

(ii) wenn L eine geschützte Form von R³ ist, Verbindung 9 mit einer Base umgesetzt wird, um Verbindung 13 zu bilden:



wobei

R¹, R² und R³ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Allyl, -OR⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -NHC(O)R⁵ und -NHC(O)OR⁵, wobei jedes R⁵ unabhängig H oder Alkyl ist;

vorausgesetzt, dass nicht sowohl R² als auch R³ -H sind;

R⁴ eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist;

wobei R¹, R², R³ und R⁴ gegebenenfalls mit einer oder mehreren Einheiten substituiert sind, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Halogen, Thio, Nitro, Oximino, Acetat, Propionat, Pivaloyl, -OC(O)R⁵, -NC(O)R⁵ oder -SC(O)R⁵, -OR⁵⁰, -NR⁵⁰R⁵¹, -C(O)OR⁵⁰, -C(O)R⁵⁰, -SO₂R⁵⁰, -SO₂NR⁵⁰R⁵¹, -NR⁵²SO₂R⁵⁰, =C(R⁵⁰R⁵¹), =NOR⁵⁰, =NCN, =C(Halogen)₂, =S, =O, -C(O)N(R⁵⁰R⁵¹), -OC(O)R⁵⁰ -OC(O)N(R⁵⁰R⁵¹), -N(R⁵²)C(O)R⁵⁰, -N(R⁵²)C(O)OR⁵⁰ und -N(R⁵²)C(O)N(R⁵⁰R⁵¹), wobei jedes R⁵ unabhängig H oder Alkyl ist und R⁵⁰, R⁵¹ und R⁵² jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Heteroaryl und Aryl, und, wenn chemisch machbar, R⁵⁰ und R⁵¹ miteinander unter Bildung eines carbocyclischen oder heterocyclischen Rings verbunden sein können;

Et CH₃CH₂- ist;

Hal eine Halogengruppe ist, und

L eine geschützte Form von R³ ist, die R³ mit einem schützenden Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetat, Propionat, Pivaloyl, -OC(O)R⁵, -NC(O)R⁵ und -SC(O)R⁵-Gruppe aufweist, wobei R⁵ H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist. Ein weiteres Verständnis der Erfindung ergibt sich aus der folgenden detaillierten Beschreibung der Erfindung.

Detaillierte Beschreibung

Definitionen und Verwendung der Begriffe

[0005] Die folgenden Definitionen und Begriffe werden hier verwendet oder sind einem Fachmann anderweitig bekannt. Wenn nicht anders gesagt, gelten die Definitionen in der gesamten Beschreibung und den Ansprüchen. Chemische Bezeichnungen, übliche Bezeichnungen und chemische Strukturen können austauschbar zur Beschreibung der gleichen Struktur verwendet werden. Diese Definitionen gelten unabhängig davon, ob ein Begriff als solcher oder in Kombination mit anderen Begriffen verwendet wird, wenn nicht anders angegeben. Die Definition von "Alkyl" gilt somit für "Alkyl" sowie die "Alkyl"-Anteile von "Hydroxyalkyl", "Halogenalkyl", Alkoxy usw.

[0006] Wenn nicht anderweitig bekannt, konstatiert oder gegenteilig angegeben, ist der Bindungspunkt bei einem Substituenten aus mehreren Begriffen (wobei zwei oder mehr Begriffe zur Bezeichnung einer einzigen Einheit kombiniert werden) an eine betreffende Struktur über den zuletzt benannten Begriff des Substituenten aus mehreren Begriffen. Ein Cycloalkylalkylsubstituent wird beispielsweise über den letzteren "Alkyl"-Anteil des Substituenten an eine Zielstruktur gebunden (z. B. Struktur-alkyl-cycloalkyl).

[0007] Die Identität jeder Variablen, die mehr als einmal in einer Formel erscheint, kann unabhängig von der Definition für diese Variable ausgewählt sein, wenn nicht anders angegeben.

[0008] Wenn nicht anders angegeben, gezeigt oder gegenteilig bekannt, besitzen alle Atome, die in chemischen Formeln für kovalente Verbindungen dargestellt sind, normale Wertigkeiten. Wasserstoffatome, Doppelbindungen, Dreifachbindungen und Ringstrukturen müssen somit in einer allgemeinen chemischen Formel nicht ausdrücklich abgebildet werden.

[0009] Doppelbindungen können, wo dies geeignet ist, durch die Anwesenheit von Klammern um ein Atom in einer chemischen Formel dargestellt werden. Eine Carbonylfunktionalität, -CO-, kann in einer chemischen Formel auch durch C(O)- oder -C(=O) dargestellt werden. Eine Doppelbindung zwischen einem Schwefelatom und einem Sauerstoffatom kann in ähnlicher Weise in einer chemischen Formel durch -SO-, -S(O)- oder -S(=O) dargestellt werden. Ein Fachmann ist in der Lage, die Anwesenheit oder Abwesenheit von Doppelbindungen (und Dreifachbindungen) in einem kovalent gebundenen Molekül zu bestimmen. Es wird beispielsweise leicht erkannt, dass eine Carboxylfunktionalität durch -COOH, -C(O)OH, -C(=O)OH oder -CO₂H wiedergegeben werden kann.

[0010] Der Begriff "substituiert" bedeutet hier den Ersatz von einem oder mehreren Atomen oder Resten, üblicherweise Wasserstoffatomen, in einer gegebenen Struktur durch ein Atom oder einen Rest, der aus einer spezifizierten Gruppe ausgewählt ist. In Situationen, in denen mehr als ein Atom oder Rest durch einen Substituenten ausgewählt aus der gleichen spezifizierten Gruppe ersetzt werden kann, können die Substituenten, wenn nicht anders angegeben, an jeder Position entweder gleich oder verschieden sein. Reste der spezifizierten Gruppen, wie Alkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen, können unabhängig voneinander oder zusammen miteinander Substituenten an jeglichen der spezifizierten Gruppen sein, wenn nicht anders angegeben.

[0011] Der Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet alternativ nicht substituiert oder mit den angegebenen Gruppen, Resten oder Einheiten substituiert. Es sei darauf hingewiesen, dass von jeglichem Atom mit nicht abgesättigten Valenzen in dem Text, den Schemata, Beispielen und Tabellen hier angenommen wird, dass es das Wasserstoffatom/die Wasserstoffatome aufweist, um die Valenzen abzusättigen.

[0012] Der Begriff "chemisch machbar" wird üblicherweise auf eine in einer Verbindung vorhandene Ringstruktur angewendet und bedeutet, dass ein Fachmann erwarten würde, dass die Ringstruktur (z. B. der 4- bis 7-gliedrige Ring, gegebenenfalls substituiert mit ...) stabil ist.

[0013] Der Begriff "Heteroatom" bedeutet hier ein Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom. Mehrere Heteroatome in derselben Gruppe können gleich oder unterschiedlich sein.

[0014] Der Begriff "Alkyl" bedeutet hier eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis etwa 24 Kohlenstoffatome in der Kette enthält. Bevorzugte Alkylgruppen enthalten 1 bis etwa 15 Kohlenstoffatome in der Kette. Besonders bevorzugte Alkylgruppen enthalten 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome in der Kette. "Verzweigt" bedeutet, dass eine oder mehrere niedere Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl oder Propyl, an eine lineare Alkylkette gebunden sind. Das Alkyl kann mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Aryl, Cycloalkyl, Cyano, Hydroxy, Alkoxy, Alkylthio, Amino, -NH(alkyl), -NH(cycloalkyl), -N(alkyl)₂ (wobei die Alkyle gleich oder verschieden sein können), Carboxy und -C(O)O-alkyl. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Alkylgruppen schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, Heptyl, Nonyl, Decyl, Fluormethyl, Trifluormethyl und Cyclopropylmethyl ein.

[0015] "Alkenyl" bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe (geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette), die eine oder mehrere Doppelbindungen in der Kette enthält und die konjugiert oder nicht konjugiert sein kann. Brauchbare Alkenylgruppen können 2 bis etwa 15 Kohlenstoffatome in der Kette enthalten, vorzugsweise 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette und insbesondere 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatome in der Kette. Die Alkenylgruppe kann mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, die unabhängig ausge-

wählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Cyano und Alkoxy. Zu nicht-einschränkenden Beispielen für geeignete Alkenylgruppen gehören Ethenyl, Propenyl, n-Butenyl, 3-Methylbutenyl und n-Pentenyl.

[0016] Wenn eine Alkyl- oder Alkenylkette zwei andere Variablen verbindet und daher zweiwertig ist, werden die Begriffe Alkylen beziehungsweise Alkenylen verwendet.

[0017] "Alkoxy" bedeutet eine Alkyl-O-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Brauchbare Alkoxygruppen können 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome enthalten. Zu nicht einschränkenden Beispielen für geeignete Alkoxygruppen gehören Methoxy, Ethoxy und Isopropoxy. Die Alkylgruppe des Alkoxy ist über den Ethersauerstoff an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0018] Der Begriff "Cycloalkyl" bedeutet hier einen unsubstituierten oder substituierten, gesättigten, stabilen, nichtaromatischen, chemisch machbaren, carbocyclischen Ring mit vorzugsweise drei bis fünfzehn Kohlenstoffatomen, insbesondere drei bis acht Kohlenstoffatomen. Der Cycloalkylkohlenstoffringrest ist gesättigt und kann mit einem bis zwei Cycloalkyl-, aromatischen, heterocyclischen oder heteroaromatischen Ringen kondensiert sein. Das Cycloalkyl kann an jedes endocyclische Kohlenstoffatom gebunden werden, das zu einer stabilen Struktur führt. Bevorzugte carbocyclische Ringe haben fünf bis sechs Kohlenstoffatome. Zu Beispielen für Cycloalkylreste gehören Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und dergleichen.

[0019] Der Begriff "Kohlenwasserstoff" bedeutet hier eine Verbindung, einen Rest oder eine Kette, die bzw. der nur aus Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen besteht, einschließlich aliphatischer, aromatischer, normaler, gesättigter und ungesättigter Kohlenwasserstoffe.

[0020] Der Begriff "Alkenyl" bedeutet hier eine unsubstituierte oder substituierte, ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit mindestens einer vorhandenen Doppelbindung und vorzugsweise zwei bis fünfzehn Kohlenstoffatomen, insbesondere zwei bis zwölf Kohlenstoffatomen.

[0021] Der Begriff "Cycloalkenyl" bedeutet hier einen unsubstituierten oder substituierten, ungesättigten, carbocyclischen Ring mit mindestens einer vorhandenen Doppelbindung und vorzugsweise drei bis fünfzehn Kohlenstoffatomen, insbesondere fünf bis acht Kohlenstoffatomen. Eine Cycloalkenylgruppe ist eine ungesättigte carbocyclische Gruppe. Zu Beispielen für Cycloalkenylgruppen gehören Cyclopentenyl und Cyclohexenyl.

[0022] "Alkynyl" bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung enthält und geradkettig oder verzweigt sein kann und etwa 2 bis etwa 15 Kohlenstoffatome in der Kette enthält. Bevorzugte Alkynylgruppen haben etwa 2 bis etwa 10 Kohlenstoffatome in der Kette und insbesondere etwa 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatome in der Kette. Verzweigt bedeutet, dass eine oder mehrere niedrigere Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl oder Propyl, an eine lineare Alkynylkette gebunden sind. Nichteinschränkende Beispiele für geeignete Alkynylgruppen schließen Ethinyl, Propinyl, 2-Butinyl, 3-Methylbutinyl, n-Pentinyl und Decinyl ein. Die Alkynylgruppe kann durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein kann, die gleich oder unterschiedlich sein kann, wobei jeder Substituent unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Aryl oder Cycloalkyl.

[0023] Der Begriff "Aryl" bedeutet hier ein substituiertes oder unsubstituiertes, aromatisches, mono- oder bicyclisches, chemisch machbares, carbocyclisches Ringsystem mit einem bis zwei aromatischen Ringen. Die Aryleinheit hat allgemein 6 bis 14 Kohlenstoffatome, wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoffatome der Aryleinheit als mögliche Bindungspunkte vorgesehen sind. Zu repräsentativen Beispielen gehören Phenyl, Tolylyl, Xylyl, Cumenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Indenyl oder dergleichen. Die carbocyclische Einheit kann gewünschtenfalls mit einer bis fünf, vorzugsweise einer bis drei Einheiten substituiert sein, wie Mono- bis Pentahalogen, Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder dergleichen.

[0024] "Heteroaryl" bedeutet ein aromatisches monocyclisches oder multicyclisches Ringsystem, das etwa 5 bis etwa 14 Ringatome, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 10 Ringatome enthält, wobei ein oder mehrere der Ringatome ein von Kohlenstoff verschiedenes Element ist bzw. sind, beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Mono- und polycyclische (z. B. bicyclische) Heteroarylgruppen können unsubstituiert oder mit mehreren Substituenten substituiert sein, vorzugsweise einem bis fünf Substituenten, insbesondere einem, zwei oder drei Substituenten (z. B. Mono- bis Pentahalogen, Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder dergleichen). Eine Heteroarylgruppe steht in der Regel für eine chemisch machbare cyclische Gruppe mit fünf oder sechs Atomen oder eine chemisch machbare bicyclische

Gruppe mit neun oder zehn Atomen, von denen mindestens eines Kohlenstoff ist, und mit mindestens einem Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, das einen carbocyclischen Ring mit einer ausreichenden Anzahl an PI (π)-Elektronen unterbricht, um aromatischen Charakter zu liefern. Repräsentative Heteroaryl(heteroaromatische) Gruppen sind Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Furanyl-, Benzofuranyl-, Thienyl-, Benzothienyl-, Thiazolyl-, Thiadiazolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl-, Isothiazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzoxazolyl-, Oxazolyl-, Pyrrolyl-, Isoxazolyl-, 1,3,5-Triazinyl- und Indolylgruppen.

[0025] Der Begriff "Heterocycloalkyl" bedeutet hier ein unsubstituiertes oder substituiertes, gesättigtes, chemisch machbares, cyclisches Ringsystem mit drei bis fünfzehn Mitgliedern, vorzugsweise drei bis acht Mitgliedern, das Kohlenstoffatome und mindestens ein Heteroatom als Teil des Rings umfasst.

[0026] Der Begriff "heterocyclischer Ring" oder "Heterocyclus" bedeutet hier einen unsubstituierten oder substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen, chemisch machbaren Ring, der aus Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Heteroatomen in dem Ring zusammengesetzt ist. Heterocyclische Ringe können monocyclisch oder polycyclisch sein. Monocyclische Ringe enthalten vorzugsweise drei bis acht Atome in der Ringstruktur, insbesondere fünf bis sieben Atome. Polycyclische Ringsysteme, die aus zwei Ringen bestehen, enthalten vorzugsweise sechs bis sechzehn Atome, am meisten bevorzugt zehn bis zwölf Atome. Polycyclische Ringsysteme, die aus drei Ringen bestehen, enthalten vorzugsweise dreizehn bis siebzehn Atome, insbesondere vierzehn oder fünfzehn Atome. Jeder heterocyclische Ring hat mindestens ein Heteroatom. Die Heteroatome können, wenn nicht anders angegeben, jeweils unabhängig ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff-, Schwefel- und Sauerstoffatomen.

[0027] Der Begriff "carbocyclischer Ring" oder "Carbocyclus" bedeutet hier einen unsubstituierten oder substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen (z. B. Aryl), chemisch machbaren Kohlenwasserstoffring, wenn nicht anders speziell angegeben.

[0028] Carbocyclen können monocyclisch oder polycyclisch sein. Monocyclische Ringe enthalten vorzugsweise drei bis acht Atome in der Ringstruktur, insbesondere fünf bis sieben Atome. Polycyclische Ringe mit zwei Ringen enthalten vorzugsweise sechs bis sechzehn Atome, insbesondere zehn bis zwölf Atome, und jene mit drei Ringen enthalten vorzugsweise dreizehn bis siebzehn Atome, insbesondere vierzehn oder fünfzehn Atome.

[0029] Der Begriff "Hydroxyalkyl" bedeutet hier eine substituierte Kohlenwasserstoffkette, vorzugsweise eine Alkylgruppe mit mindestens einem Hydroxysubstituenten (-Alkyl-OH). Es können auch weitere Substituenten an der Alkylgruppe vorhanden sein. Zu repräsentativen Hydroxyalkylgruppen gehören Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl- und Hydroxypropylgruppen.

[0030] Die Begriffe "Hal", "Halo", "Halogen" und "Halogenid" bedeuten hier einen Chlor-, Brom-, Fluor- oder Iodatomrest. Chloride, Bromide und Fluoride sind bevorzugte Halogenide.

[0031] Der Begriff "Thio" bedeutet hier einen organischen Säurerest, bei dem zweiwertiger Schwefel einen Teil oder alle der Sauerstoffatome der Carboxylgruppe ersetzt hat. Zu Beispielen gehören $-R^{53}C(O)SH$, $-R^{53}C(S)OH$ und $-R^{53}C(S)SH$, wobei R^{53} ein Kohlenwasserstoffrest ist.

[0032] Der Begriff "Nitro" bedeutet hier den $-N(O)_2$ Rest.

[0033] Der Begriff "Allyl" bedeutet hier den $-C_3H_5$ Rest.

[0034] Der Begriff "Phasentransferkatalysator" bedeutet hier ein Material, das eine Reaktion zwischen einer Einheit, die in einer ersten Phase, z. B. einer Alkoholphase, löslich ist, und einer weiteren Einheit katalysiert, die in einer zweiten Phase löslich ist, z. B. einer wässrigen Phase.

[0035] Die folgenden Abkürzungen werden in dieser Anmeldung verwendet: EtOH ist Ethanol; Me ist Methyl; Et ist Ethyl; Bu ist Butyl; n-Bu ist normal-Butyl, t-Bu ist tert.-Butyl, OAc ist Acetat; KOt-Bu ist Kalium-tert.-butoxid; NBS ist N-Bromsuccinimid; NMP ist 1-Methyl-2-pyrrolidinon; DMA ist N,N-Dimethylacetamid; n-Bu₄NBr ist Tetrabutylammoniumbromid; n-Bu₄NOH ist Tetrabutylammoniumhydroxid, n-Bu₄NH₂SO₄ ist Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, und Äq. ist Äquivalente.

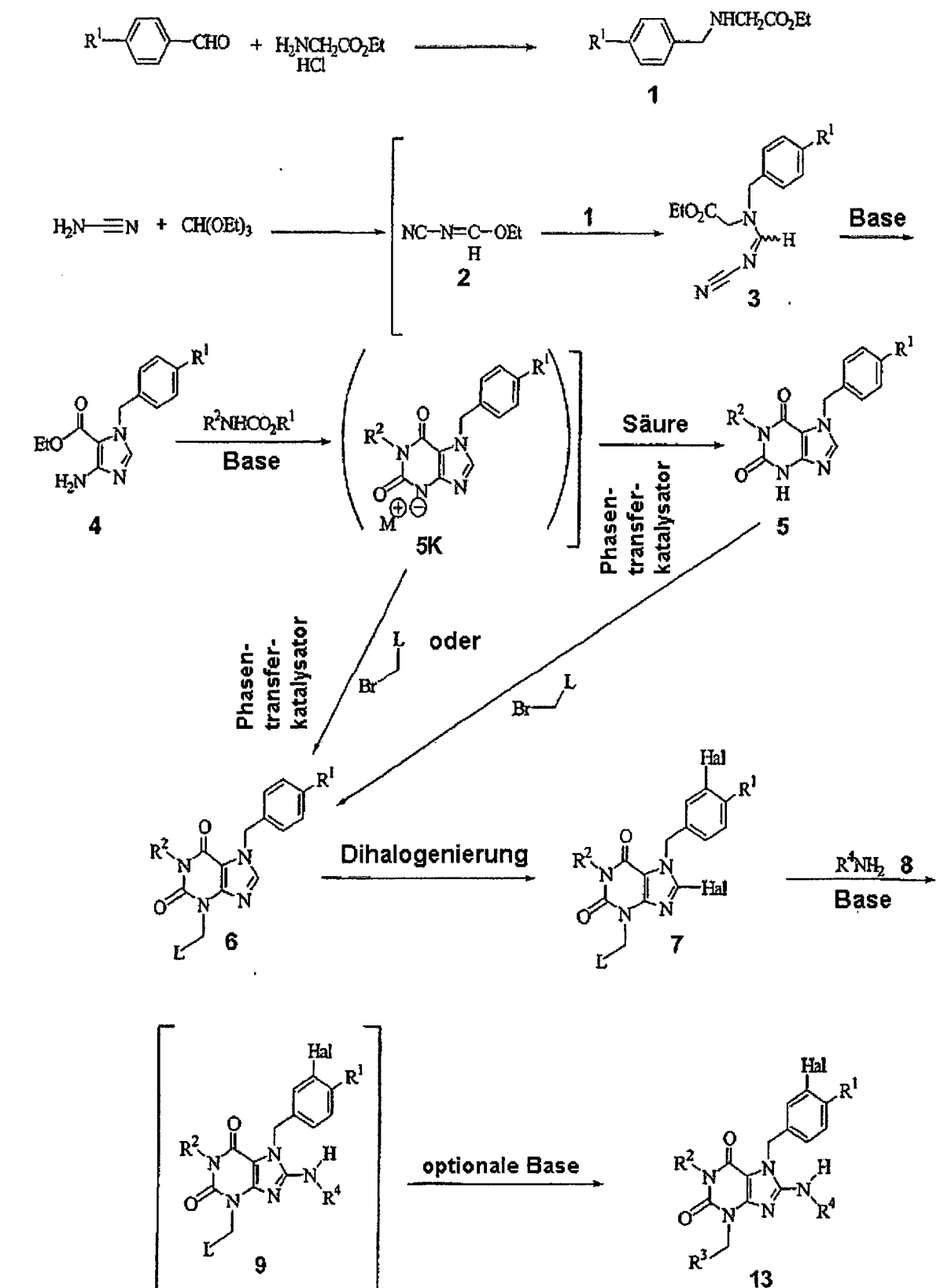
[0036] In einigen der hier gezeigten chemischen Strukturen sind bestimmte Verbindungen racemisch, d. h. eine Mischung von rechts- und linksdrehenden, optisch aktiven Isomeren in gleichen Mengen, die resultieren-

de Mischung dreht in keine Richtung.

Allgemeine Synthese

[0037] Ein Aspekt der Erfindung umfasst eine allgemeine Synthese von Xanthenen, basierend auf einer fünfstufigen Eintopfsequenz, aus Cyanamid und N-Arylglycinester. Verbindung 1 kann aus Glycinethylester oder einem Salz davon (z. B. Salzsäure- oder Schwefelsäuresalz) und einem aromatischen Aldehyd hergestellt werden. Wie in dem nachfolgenden Schema I gezeigt ist, wird Verbindung 1 aus Glycinethylesterhydrochlorid und einem aromatischen Aldehyd hergestellt. Verbindung 2 wird hergestellt, indem Cyanamid mit einem Überschuss an Triethylorthoformiat umgesetzt wird. Verbindung 3 wird hergestellt, indem Verbindung 2 mit Verbindung 1 umgesetzt wird. Verbindung 3 wird durch Umsetzen mit einer Base (z. B. Kalium-tert.butoxid) in Verbindung 4 umgewandelt. Verbindung 4 wird in Gegenwart einer Base mit N-R²-substituiertem Carbamat (z. B. Urethan) umgesetzt, um Verbindungssalz 5K zu erhalten. Basierend auf dem N-R²-Substituenten des verwendeten Carbamats wird ein gewünschtes N-1-R²-substituiertes Xanthinverbindungssalz 5K erhalten. Verbindungssalz 5K wird dann mit einem L-Halogenid unter Verwendung eines Phasentransferkatalysator N-3-L-substituiert, um eine trisubstituierte (R¹, R² und L)-Xanthinverbindung 6. Verbindungssalz 5K kann alternativ zu Verbindung 5 neutralisiert werden, die dann selektiv N-L-substituiert werden kann, um Verbindung 6 zu ergeben. Eine selektive Dihalogenierung von Verbindung 6 führt zu einer Dihalogenverbindung 7, die dann mit einem R⁴-substituierten Amin gekuppelt wird, gefolgt von der Zugabe einer Base (z. B. Natriumbicarbonat), um eine tetrasubstituierte Xanthinverbindung 13 (R¹, R², R³ und R⁴) bereitzustellen, wenn L das gleiche wie R³ ist. Wenn L eine geschützte Form von R³ ist, wird Intermediatverbindung 9 mit einer Base (z. B. Tetrabutylammoniumhydroxid) entschützt, um die tetrasubstituierte Xanthinverbindung 13 (R¹, R², R³ und R⁴) zu liefern. Schema I zeigt dieses Verfahren:

Schema I: Allgemeine Synthese von Xanthenen



wobei

R^1 , R^2 und R^3 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Allyl, $-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ und $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$, wobei jedes R^5 unabhängig H oder Alkyl ist;

vorausgesetzt, dass R^2 und R^3 nicht beide -H sind;

R^4 eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist;

wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gegebenenfalls mit einer oder mehreren Einheiten substituiert sind, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Halogen, Thio, Nitro, Oximino, Acetat, Propionat, Pivaloyl, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^5$ oder $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OR}^{50}$, $-\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$, $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^{50}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$, $=\text{C}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$, $=\text{NOR}^{50}$, $=\text{NCN}$, $=\text{C}(\text{Halogen})_2$, $=\text{S}$, $=\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{50}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$, $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$ und $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$, wobei jedes R^5 unabhängig H oder Alkyl ist und R^{50} , R^{51} und R^{52} jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Heteroaryl und Aryl;

Hal eine Halogengruppe ist;

L R^3 oder eine geschützte Form von R^3 ist, die R^3 mit einem schützenden Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetat, Propionat, Pivaloyl, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^5$ und $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^5$ -Gruppe aufweist, wobei R^5 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, und

M^+ ein Metallion ist.

[0038] Obwohl einige Verbindungen in Schema I als nicht isolierte Intermediate gezeigt sind, sei darauf hingewiesen, dass sie mit chemischen Routinetechniken isoliert werden können.

[0039] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung verwenden Verbindungen mit den folgenden R^1 -, R^2 -, R^3 - und R^4 -Resten.

[0040] R^1 ist vorzugsweise Alkyl, Aryl, Heteroaryl, $-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, wobei R^5 H oder Alkyl ist. Jede R^1 -Gruppe ist gegebenenfalls wie oben definiert substituiert. R^1 ist insbesondere $-\text{OR}^5$, wobei R^5 H oder Alkyl ist. R^1 ist besonders bevorzugt Alkoxy, wie Methoxy.

[0041] R^2 ist vorzugsweise C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl. Jede R^2 -Gruppe ist gegebenenfalls wie oben definiert substituiert. R^2 ist insbesondere C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls wie oben definiert substituiert ist. R^2 ist besonders bevorzugt Ethyl.

[0042] R^3 ist vorzugsweise C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Allyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ oder $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$, wobei R^5 H oder C_{1-12} -Alkyl ist. Jede R^3 -Gruppe ist gegebenenfalls wie oben definiert substituiert. R^3 ist insbesondere C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls mit einer der oben definierten Gruppen substituiert ist. Besonders bevorzugt ist R^3 C_{1-6} -Alkyl, das mit $-\text{OR}^{50}$ substituiert ist, wobei R^{50} H ist, wie Hydroxymethyl.

[0043] R^4 ist vorzugsweise C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{5-8} -Cycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl. Jede R^4 -Gruppe ist gegebenenfalls wie oben definiert substituiert. R^4 ist insbesondere C_{3-8} -Cycloalkyl, das gegebenenfalls wie oben definiert substituiert ist. Besonders bevorzugt ist R^4 C_{4-7} -Cycloalkyl, das mit $-\text{OR}^{50}$ substituiert ist, wobei R^{50} wie oben definiert ist. R^4 kann beispielsweise 2-Hydroxycyclopentyl sein.

[0044] In einigen Ausführungsformen der Erfindung ist L das gleiche wie R^3 . In anderen Ausführungsformen der Erfindung ist L eine geschützte Form von R^3 , wobei der schützende Substituent an R^3 vorzugsweise eine Acetat-, Propionat-, Pivaloyl-, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^5$ oder $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^5$ Gruppe ist, wobei R^5 H oder C_{1-12} -Alkyl ist.

[0045] Hal ist vorzugsweise Chlor, Brom und Fluor. Hal ist insbesondere Chlor oder Brom. Besonders bevorzugt ist Hal Brom.

[0046] M^+ ist vorzugsweise ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallion. M^+ ist insbesondere ein Kalium- oder Natriumion.

[0047] Verbindung 1 kann hergestellt werden, indem etwa äquimolare Mengen p-Anisaldehyd und Glycine-thylesterhydrochlorid (oder seine freie Form) in Gegenwart einer Base (z. B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumbutoxid oder dergleichen) und in einem alkoholischen Lösungsmittel (z. B. Ethanol, Isopropanol oder dergleichen) umgesetzt werden. Vorzugsweise können pro Mol p-Anisaldehyd jeweils bis zu etwa 2 Mol (z. B. etwa 1,3 bis 1,5 Mol) Glycine-thylesterhydrochlorid und bis zu etwa 2 Mol (z. B. etwa 1 Mol) anorganisches Salz verwendet werden. Die Reaktion läuft über ein Intermediatimin (nicht gezeigt), das mit einem Reduktionsmittel (z. B. NaBH_4 , katalytische Hydrierung, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ oder dergleichen), vorzugsweise einem Borhydrid-Reduktionsmittel, reduziert wird. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur ablaufen. Die Reaktion wird vorzugsweise bei etwa 20 bis 45°C, insbesondere etwa 30 bis 40°C, durchgeführt. Am Ende der Reaktion wird Verbindung 1 in gelöster Form in einem organischen Lösungsmittel (z. B. Toluol) isoliert und als solches für die nächste Stufe verwendet.

[0048] Verbindung 2 ist N-Cyanomethanimidsäureethylester und wird hergestellt, indem Cyanamid mit einem Überschuss an Triethylorthoformiat umgesetzt wird. Vorzugsweise werden mit etwa 1 Mol Cyanamid etwa 1,2 bis etwa 1,5 Mol Triethylorthoformiat (z. B. 1,33 Mol) umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird vorzugsweise etwa 2 Stunden allmählich auf etwa 85 bis 95°C erwärmt. Verbindung 2 wird nicht isoliert und wird in situ für die nächste Stufe verwendet.

[0049] Die Struktur von Verbindung 3 ist neu. Eine äquimolare Reaktionsmischung von Verbindung 2 (oben in situ erhalten) wird zu einer Lösung von Verbindung 1 in einem wasserfreien, etherischen organischen Lösungsmittel (z. B. Tetrahydrofuran ("THF"), Diethylether, Monoethylether, Monoglykolether, Diglykolether, Ethylenglykol oder dergleichen) gegeben und etwa eine Stunde auf etwa 65 bis 70°C erwärmt. Es werden pro Mol Verbindung 1 etwa 1,1 bis etwa 1,3 Mol (z. B. 1,2 Mol) von Verbindung 2 verwendet. Das Produkt wird am Ende der Reaktion nicht isoliert und wird in situ für die nächste Stufe verwendet.

[0050] Die Struktur von Verbindung 4 ist neu. Verbindung 4 wird hergestellt, indem Verbindung 3 (oben in situ erhalten) mit einer Base (z. B. Kalium-tert.-butoxid, Kaliumpentoxid, Kalium-tert.-amylat, Natriumethoxid, Natrium-tert.-butoxid oder dergleichen) in einem alkoholischen Lösungsmittel (z. B. wasserfreiem EtOH) umgesetzt wird. Vorzugsweise wird eine katalytische Menge Base verwendet, allgemein etwa 5 bis 20 Mol.% pro Mol Verbindung 3 in dem alkoholischen Lösungsmittel. Insbesondere werden etwa 15 Mol.% Base verwendet. Die Reaktionsmischung wird vorzugsweise etwa eine Stunde auf etwa 75 bis 85°C erwärmt. Das Produkt wird am Ende der Reaktion nicht isoliert und wird in situ für die nächste Stufe verwendet.

[0051] Die Struktur des Verbindungssalzes 5K ist neu. Verbindung 4 kann in Verbindungssalz 5K umgewandelt werden, indem sie in situ mit etwa 1 bis etwa 3 Mol (z. B. 1,5 Mol) eines N-R²-substituierten Carbamats, R²NHCO₂R¹ (z. B. dem Urethan EtNHCO₂Et) und etwa 1 bis etwa 3 Mol (z. B. 2,1 Mol) einer Base (z. B. Kalium-tert.-butoxid, Kaliumpentoxid, Kalium-tert.-amylat, Natriumethoxid, Natrium-tert.-butoxid oder dergleichen) in einem etherischen organischen Lösungsmittel (z. B. THF, Diethylether, Monoethylether, Monoglykolether, Diglykolether, Ethylenglykol oder dergleichen) oder einem Sulfolan bei 80 bis 130°C (vorzugsweise 115 bis 125°C) umgesetzt wird, wobei R¹ und R² jeweils unabhängig wie oben definiert sind. Die Base liefert ein Metallion (M⁺) für Verbindungssalz 5K. Kalium-tert.-butoxid liefert ein Metallion (M⁺) für Verbindungssalz 5K, während Natrium-tert.-butoxid ein Natriumion (Na⁺) liefert. Die erfindungsgemäße Methodik liefert eine effiziente Synthese, um direkt (in einer Stufe) Verbindung 4 in Verbindungssalz 5K in Lösung umzuwandeln, ohne irgendwelche giftigen Chemikalien oder harte thermische Bedingungen zu verwenden.

[0052] Das Kaliumverbindungssalz 5K wird durch Filtration isoliert, jedoch nicht getrocknet. Verbindungssalz 5K wird in situ selektiv mit BrCH₂-L (z. B. 2-Bromethylacetat) in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel (z. B. THF, Methyl-tert.butylether oder dergleichen) in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators (z. B. Tetrabutylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat oder dergleichen) zu Verbindung 6 N-3-alkyliert, wobei L wie oben definiert ist. Die Reaktion erfolgt rasch (z. B. etwa eine Stunde bei etwa 65 bis 70°C), und es ist keine Base erforderlich. Dies steht im Gegensatz zu bekannten N-Alkylierungsreaktionen, von denen viele Dimethylformamid ("DMF") und Kaliumcarbonat oder eine organische Base (z. B. Triethylamin, Diisopropylethylamin, usw.) verwenden, um die N-Alkylierung zu erreichen, und die allgemein mehrere Stunden bis Tage bis zur Vollendung benötigen.

[0053] Alternativ kann das Kaliumverbindungssalz 5K mit einer Säure (z. B. wässriger Essigsäure, verdünnter Salzsäure, verdünnter Schwefelsäure oder dergleichen) neutralisiert werden, um Verbindung 5 zu liefern. Bei diesem alternativen Verfahren kann Verbindung 5 selektiv N-3-alkyliert werden, indem sie mit einer anorganischen Base (z. B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumbutoxid oder dergleichen) in einem polaren Lösungsmittel (z. B. Acetonitril und seinen höheren Homologen, DMF, N,N-Dimethylacetamid ("DMA"), 1-Methyl-2-pyrrolidinon ("NMP") oder dergleichen) in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators (z. B. Tetrabutylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat oder dergleichen) und eines Alkylierungsmittels (z. B. BrCH₂-L, wobei L wie oben definiert ist) behandelt wird, um Verbindung 6 zu liefern.

[0054] Die Struktur von Verbindung 6 ist neu. Die Umwandlung von Verbindung 1 in Verbindung 6 ist ein fünf-stufiges Verfahren, das in einem Topf oder Behälter durchgeführt werden kann. Die Gesamtausbeute für Verbindung 6 beträgt allgemein etwa 45 bis 55%.

[0055] Die Struktur von Verbindung 7 ist neu. Verbindung 6 wird unter milden Bedingungen mit etwa 2 bis 3 Mol (vorzugsweise etwa 2,7 bis 2,8 Mol) eines Dihalogenierungsmittels (z. B. eines Dibromierungsmittels wie N-Bromsuccinimid ("NBS"), Dibrom-1,3-dimethylhydantoin oder N-Bromacetamid) regioselektiv zu Verbindung 7 dihalogeniert (z. B. dibromiert oder dichloriert). Die Verwendung einer starken Säure (z. B. Trifluormethan-

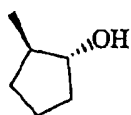
sulfonsäure oder Schwefelsäure) als Katalysator in einer Menge von etwa 1 bis 10 Mol.%, vorzugsweise etwa 3 Mol.%, ermöglicht das Ablaufen der Reaktion bei Raumtemperatur. Alternativ kann Tetrabutylammoniumhydrogensulfat als Katalysator verwendet werden, würde jedoch die Zufuhr von Wärme (z. B. etwa 80°C) benötigen, um die Reaktion zur Vollendung zu treiben. Es ist bevorzugt, dass die Reaktion in einem trockenen polaren Lösungsmittel durchgeführt wird, wie Acetonitril, DMF, NMP, DMA oder einer Mischung davon. Unter diesen Bedingungen werden die Mengen an Mono- und Tribromnebenprodukten minimiert.

[0056] Verbindung 7 wird mit Verbindung 8 (einem R⁴NH₂ Amin) gekuppelt, um über Verbindung 9, ein neues Intermediat, Verbindung 13, zu bilden. Typische Kupplungsreaktionsbedingungen für diese Stufe erfordern allgemein die Verwendung eines polaren aprotischen Lösungsmittels (z. B. NMP, DMA oder dergleichen), einer anorganischen Base (z. B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat oder dergleichen) und eines Überschusses an Verbindung 8, vorzugsweise bis zu etwa 3 Mol Verbindung 8 pro Mol Verbindung 7. Eine bevorzugte milde anorganische Base ist Natriumbicarbonat. Die Zufuhr von Wärme treibt die Reaktion rascher zur Vollendung. Die Reaktionszeit kann beispielsweise bei etwa 130 bis 140°C halbiert werden, von etwa 24 Stunden auf etwa 12 Stunden.

[0057] L ist R³ oder eine geschützte Form von R³ (d. h. wobei eine Einheit an R³ gebunden ist, um R³ vor der Reaktion mit anderen Bestandteilen zu schützen). Wenn L das gleiche wie R³ ist, ist Verbindung 9 die gleiche wie Verbindung 13, so dass die Zugabe einer anorganischen Base zu der Intermediatverbindung 9 (Stufe (k) (ii) der Zusammenfassung der Erfindung) nicht erforderlich ist. Wenn L andererseits eine geschützte Form von R³ ist, kann das Entschützen in dem gleichen Topf bewirkt werden, ohne Verbindung 9 zu isolieren, indem eine katalytische Menge einer anorganischen Base verwendet wird (z. B. Kaliumcarbonat, Tetrabutylammoniumhydroxid oder dergleichen). Zu geschützten Formen von R³ gehören R³-Einheiten, die mit Schutzgruppen substituiert sind, wie Acetat-, Propionat-, Pivaloyl-, -OC(O)R⁵, -NC(O)R⁵ oder -SC(O)R⁵ Gruppen, wobei R⁵ H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist. Wenn der schützende Substituent eine Acetatgruppe ist, wird das Entschützen vorzugsweise mit Tetrabutylammoniumhydroxid durchgeführt, weil es zu einer rascheren und saubereren Reaktion führt und die Produktisolierung einfach ist. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann anstelle der Acetatschutzgruppe eine Pivaloylschutzgruppe verwendet werden, und die Anwendung einer ähnlichen Chemie führt von Verbindung 5K (oder Verbindung 5) zu Verbindung 13. Die Entschützungs- und Aufarbeitungsbedingungen werden so eingestellt, dass die Bildung isomerer Verunreinigungen minimiert wird. Es sollte beispielsweise darauf geachtet werden, die Basizität der Reaktion während des Entschützens zu überwachen, weil sich Diastereomere bilden können, wenn die Entschützungsstufen unter sehr stark basischen Bedingungen durchgeführt werden.

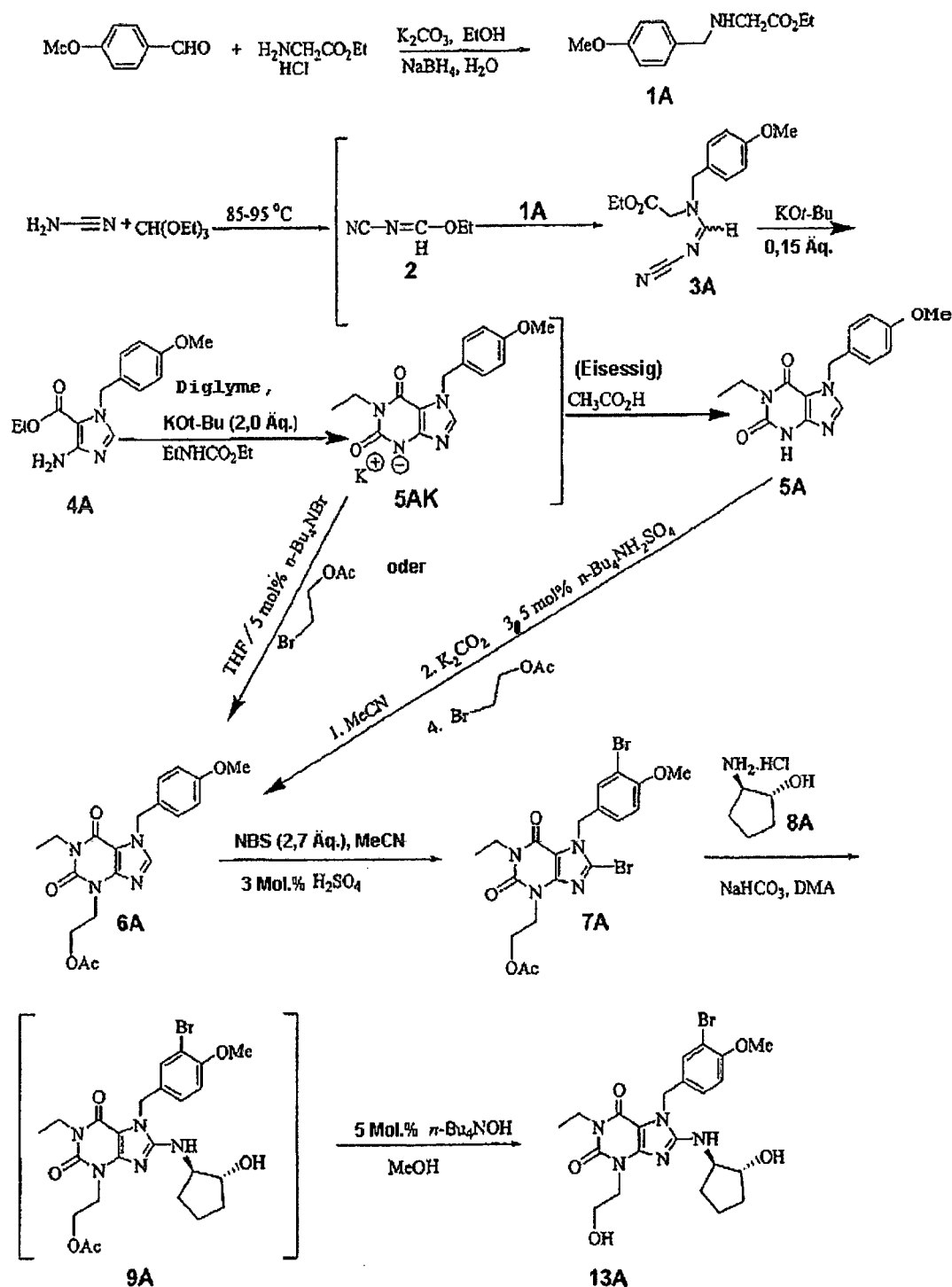
Spezifische Synthese

[0058] Die allgemeine Synthese von Schema I kann zur Herstellung spezieller Xanthine verwendet werden. Wenn beispielsweise R¹ -OCH₃ ist, R² -CH₂CH₃ ist, L -CH₂CO₂CH₃ ist, R³ -CH₂OH ist, und R⁴



.ist, dann kann das aus Schema I erhaltene Produkt (Verbindung 13) als 1-Ethyl-3,7-dihydro-8-[(1R,2R)-(hydroxycyclopentyl)amino]-3-(2-hydroxyethyl)-7-[(3-brom-4-methoxyphenyl)methyl]-1H-purin-2,6-dion (Verbindung 13A) bezeichnet werden, ein PDE V-Inhibitor, der zur Behandlung der erektilen Dysfunktion brauchbar ist. Ein Beispiel für diese Synthese ist in dem folgenden Schema II gezeigt, das eine effektive Herstellung von Verbindung 13A im kommerziellen Maßstab ermöglicht, ohne dass Intermediate chromatographisch gereinigt werden müssen:

Schema II: Synthese der speziellen Xanthinverbindung 13A



[0059] Die hier offenbarten experimentellen Bedingungen sind bevorzugte Bedingungen, und ein Durchschnittsfachmann kann sie nach Bedarf modifizieren, um die gleichen Produkte zu erhalten.

Beispiele

Verbindung 1A: Glycin-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]ethylester

[0060] Zu einer Mischung von Glycinesterhydrochlorid (etwa 1,4 \u00c4q.) und Kaliumcarbonat (etwa 1,0 \u00c4q.) wurde wasserfreies Ethanol gegeben. Die Mischung wurde bei etwa 40 bis 45°C etwa 3 Stunden ger\u00fchrt. Dann wurde p-Anisaldehyd (etwa 1,0 \u00c4q.) zugegeben und die Reaktionsmischung mindestens etwa 3 Stunden ger\u00fchrt, um ein Imin (nicht gezeigt) bereitzustellen. Nach Vollendung der Reaktion (gem\u00e4\u00df GC-Analyse verblieben etwa 5,0% p-Anisaldehyd) wurde die Reaktion auf etwa 0 bis 10°C gek\u00fchlt. Dann wurde eine w\u00e4ssrige

Lösung von Natriumborhydrid (etwa 0,50 Äq.) bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und etwa 20°C zu der Reaktionsmischung gegeben und etwa eine Stunde gerührt, um Verbindung 1A zu liefern. Nach Vollendung der Reduktionsreaktion wurde die Reaktionsmischung durch die langsame Zugabe einer wässrigen Lösung von wässrigem Eisessig gequenchet. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Quenchen auf Raumtemperatur erwärmt und filtriert, um Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde danach unter Vakuum konzentriert, anschließend wurden Toluol und Wasser zugegeben, um die Trennung der Phasen zu erleichtern. Zur Einstellung des pH-Werts der Mischung auf etwa 8 bis 9 wurde wässrige Kaliumcarbonatlösung zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Toluol extrahiert. Die kombinierten Toluolextrakte wurden konzentriert, um das Produkt in etwa 80 bis 85 Ausbeute zu liefern (bezogen auf GC und HPLC Lösungssassay).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,88 (s, br, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR 100 MHz (CDCl₃): δ 172,8, 159,2, 132,0, 129,9, 114,2, 61,1, 55,6, 53,1, 50,4, 14,6.

Verbindung 2: N-Cyanomethanimidsäureethylester

[0061] Zu Cyanamid (etwa 1,2 Mol) wurde Triethylorthoformiat (etwa 1,33 Mol) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde ungefähr 2 Stunden auf etwa 85 bis 95°C erwärmt, um Verbindung 2 zu bilden. Die geschätzte Ausbeute in Lösung betrug etwa 95 bis 100%. Das Produkt wurde gegebenenfalls durch Vakuumdestillation gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (s, 1H), 4,28 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ¹³C NMR 100 MHz (CDCl₃): δ 171,5, 113,4, 65,5, 13,1.

Verbindung 3A: cis- und trans-Glycin-N-[(cyanoimino)methyl]-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]ethylester

[0062] Eine Lösung von Verbindung 1A (etwa 1,0 Mol) in Toluol wurde unter Vakuum konzentriert, um Toluol abzudestillieren. Zu dem Konzentrat wurde wässriges Tetrahydrofuran ("THF") gegeben, danach wurde Verbindung 2 (etwa 1,2 Mol, oben erhalten) zugegeben, und die Lösung wurde etwa eine Stunde auf Rückfluss erwärmt. In diesem Stadium war die Bildung der Verbindung 3A abgeschlossen. Die geschätzte Ausbeute in Lösung betrug etwa 95% (etwa 2:1 Mischung von cis- und trans-Isomeren).

Verbindung 4A: 1H-Imidazol-5-carbonsäure, 4-amino-1-[(4-methoxyphenyl)methyl]ethylester

[0063] Verbindung 3A (oben erhalten) wurde durch Abdestillieren von THF konzentriert. Danach wurde wasserfreies Ethanol zugegeben, um eine Reaktionsmischungslösung zu ergeben. Getrennt davon wurde Kalium-t-butoxid (etwa 0,15 Mol) in wasserfreiem Ethanol gelöst, um eine Lösung zu ergeben. Die Kalium-t-butoxidlösung wurde zu der Reaktionsmischungslösung gegeben und etwa eine Stunde auf etwa 75 bis 85°C erwärmt. Die Gesamtausbeute von Verbindung 4A in Lösung betrug etwa 85 bis 90%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,16 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,93 (s, br, 2H), 4,23 (q, J = 7,1, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR 400 MHz (CDCl₃): δ 160,9, 159,2, 139,0, 128,6, 128,5, 114,0, 101,8, 59,5, 55,2, 50,1, 14,4.

Verbindung 5AK: 1-Ethyl-3,7-dihydro-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1H-purin-2,6-dion-Kaliumsalz

[0064] Die (oben erhaltene) Reaktionsmischung, die Verbindung 4A in Ethanol enthielt, wurde zu Diglyme gegeben und unter Vakuum destilliert, um das Ethanol zu entfernen. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde N-Ethylurethan (etwa 1,2 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung auf etwa 110 bis 120°C erwärmt. Zu der heißen Lösung wurde eine Lösung von Kalium-t-butoxid (2,2 Äq.) in Diglyme gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. THF wurde zugegeben, um weiteres Produkt auszufällen; das filtriert und gewaschen wurde, um Verbindungssalz 5AK in 55 bis 65% Gesamtausbeute zu ergeben. Der feuchte Kuchen kann als solcher zur Umwandlung in Verbindung 6A verwendet werden.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,73 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 3,88 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,07 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 161,1, 159,0, 158,4, 157,2, 141,4, 131,0, 129,5, 114,1, 105,6, 55,4, 48,2, 34,4, 14,3.

Optionale Neutralisierung des Verbindungssalzes 5AK zu Verbindung 5A:

Verbindung 5A: 1-Ethyl-3,7-dihydro-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1H-purin-2,6-dion

[0065] Der als feuchter Kuchen filtrierte Feststoff des Verbindungssalzes 5AK (oben erhalten) wurde in Was-

ser suspendiert und danach mit Eisessig auf einen pH-Wert von etwa 5 angesäuert. Die resultierende Aufschlämmung wurde filtriert, um das neutralisierte Produkt zu erhalten, das dann mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Die gesamte isolierte Ausbeute der neutralisierten Verbindung 5A von Verbindung 1A betrug etwa 45 bis 55%. Die spektroskopischen Daten für die neutralisierte Verbindung 5A waren mit denjenigen des Verbindungssalzes 5AK identisch.

Verbindung 6A: 3-[2-(Acetyloxy)ethyl]-1-ethyl-3,7-dihydro-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1H-purin-2,6-dion

[0066] Zu dem als feuchter Kuchen filtrierten Feststoff des Verbindungssalzes 5AK (oben erhalten) wurden Tetrabutylammoniumbromid (etwa 0,05 Mol) und 2-Bromethylacetat (etwa 1,2 Mol) in THF gegeben. Nachdem etwa 2 Stunden auf Rückfluss erwärmt worden war, wurde ein Teil des THF abdestilliert, und der Reaktionsmischung wurde Isopropylalkohol zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde danach unter reduzierten Druck konzentriert und auf etwa Raumtemperatur abgekühlt. Wasser wurde zugesetzt, um das Produkt auszufällen. Nachdem ungefähr einige Stunden auf etwa 0 bis 5°C abgekühlt worden war, wurde das Produkt durch Filtration isoliert. Der feuchte Kuchen wurde mit wässrigem Isopropylalkohol (etwa 30% in Wasser) gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um Verbindung 6A als blassgelben Feststoff in einer Gesamtausbeute von etwa 45 bis 55% (bezogen auf Verbindung 1A) zu ergeben. Das Rohprodukt kann weiter gereinigt werden, indem es mit Darco in Methanol entfärbt wird, anschließend filtriert und konzentriert wird, um die kristalline Verbindung 6A zu ergeben.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,54 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,10 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171,1, 160,2, 155,3, 151,4, 148,9, 140,9, 130,1, 127,7, 114,8, 107,5, 61,7, 55,6, 50,2, 42,4, 36,9, 21,2, 13,6.

Gegebenenfalls nach Neutralisierung des Verbindungssalzes 5AK zu Verbindung 5A:

Verbindung 6A: 3-[2-(Acetyloxy)ethyl]-1-ethyl-3,7-dihydro-7-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1H-purin-2,6-dion

[0067] Einer Mischung von Verbindung 5A (etwa 1,0 Mol), wasserfreiem Kaliumcarbonat (etwa 1,5 Mol) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (etwa 0,05 Mol) wurde Acetonitril zugegeben. 2-Bromethylacetat (etwa 1,5 Mol) wurde in drei separaten Portionen (am Anfang 0,72 Mol, weitere 0,45 Mol nach etwa 2 Stunden Reaktion und danach die restlichen 0,33 Mol nach etwa einer weiteren Stunde der Reaktion) während des Verlaufs der Reaktion bei etwa 80 bis 85°C zugegeben. Die Gesamtreaktionszeit betrug etwa 7 Stunden. Die Reaktionsmischung wurde auf etwa Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert. Es wurde wässriges Isopropanol zugefügt, um das Produkt zu kristallisieren. Das Produkt wurde filtriert, mit wässrigem Isopropanol gewaschen und getrocknet, um Verbindung 6A in einer Ausbeute von etwa 75 bis 80% zu liefern.

Verbindung 7A: 8-Brom-1-ethyl-3-[2-(acetyloxy)ethyl]-3,7-dihydro-7-[(3-brom-4-methoxyphenyl)methyl]-1H-purin-2,6-dion

[0068] Verbindung 6A (etwa 1 Mol) und NBS (etwa 2,8 Mol) wurden in trockenem Acetonitril gelöst und bei etwa 15 bis 20°C durchmischt. Zu dieser Reaktionsmischung wurde eine Lösung von Schwefelsäure (etwa 0,03 Mol) in Acetonitril gegeben, während die Reaktionstemperatur unter etwa 25°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde bei etwa 20 bis 25°C etwa 12 bis 15 Stunden bewegt, bis der vollständige Verbrauch des Ausgangsmaterials angezeigt wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf etwa 0 bis 5°C abgekühlt und eine kalte (etwa 5 bis 10°C) wässrige Lösung von Natriumsulfat zugefügt, wobei die Temperatur unter etwa 10°C gehalten wurde. Die Reaktion wurde etwa 2 Stunden bei etwa 0 bis 10°C durchmischt und danach filtriert. Der isolierte Kuchen wurde mit Wasser, anschließend mit Methanol gewaschen, danach unter Vakuum getrocknet, um Verbindung 7A in einer Ausbeute von etwa 85% zu erhalten.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,60 (d, j=2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, j=8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, j=8,4 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,35 (m, 4H), 4,05 (q, j=7,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,23 (t, j=7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171,0, 156,2, 154,2, 150,8, 148,2, 138,3, 128,9, 128,7, 127,5, 112,1, 112,0, 109,1, 61,5, 56,5, 49,3, 42,5, 37,0, 21,0, 13,3. MS (ES) m/e 545,2 (M+H)⁺.

Verbindung 13A:

1-Ethyl-3,7-dihydro-8-[(1R,2R)-(hydroxycyclopentyl)amino]-3-(2-hydroxyethyl)-7-[(3-brom-4-methoxyphenyl)methyl]-1H-purin-2,6-dion

[0069] Verbindung 7A (etwa 1 Mol) wurde mit (R, R)-2-Amino-1-cyclopentanolhydrochlorid (Verbindung 8A,

etwa 1,2 Mol) und Natriumbicarbonat (etwa 3 Mol) kombiniert. Zu dieser Reaktionsmischung wurde N,N-Dimethylacetamid ("DMA") gegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei etwa 135 bis 140°C etwa 15 bis 17 Stunden durchmischt, bis vollständiger Verbrauch des Ausgangsmaterials angezeigt wurde. Verbindung 9A ist ein Intermediat, das gebildet, jedoch nicht aus der Reaktionsmischung isoliert wurde. Die Reaktionsmischung wurde danach auf etwa 45 bis 50°C abgekühlt, und Tetrabutylammoniumhydroxid (etwa 0,05 Mol einer etwa 40% Lösung in Wasser) wurde eingebracht, gefolgt von Methanol. Die Reaktionsmischung wurde bei etwa 80 bis 85°C etwa 8 bis 9 Stunden bewegt, bis das vollständige Entschützen der Acetatgruppe angezeigt wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf etwa 40 bis 45°C gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde mit verdünnter Essigsäure auf etwa 5 bis 6 eingestellt, und die Reaktionsmischung wurde auf etwa 55 bis 65°C erwärmt und mit einer kleinen Menge Verbindung 13A geimpft. Die Reaktionsmischung wurde danach über einen Zeitraum von etwa 2 Stunden auf etwa 30 bis 35°C gekühlt, und über einen Zeitraum von etwa einer Stunde wurde Wasser zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über einen Zeitraum von etwa einer Stunde weiter auf etwa 0 bis 5°C gekühlt und auf dieser Temperatur etwa 4 Stunden durchmischt. Das Produkt Verbindung 13A wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um eine Ausbeute von etwa 85 bis 90% zu liefern.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,47 (d, j=2,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, j=8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,87 (d, j=8,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,05 (q, j=7,0 Hz, 2H), 3,93 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 4H), 1,35 (m, 1H), 1,23 (t, j=7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 156,2, 154,0, 153,5, 151,8, 148,3, 132,6, 129,1, 127,9, 112,5, 103,2, 79,5, 77,8, 63,2, 61,3, 56,7, 46,5, 45,9, 36,8, 32,9, 31,5, 21,4, 13,8. MS (ES) m/e 523,4 (M+H)⁺.

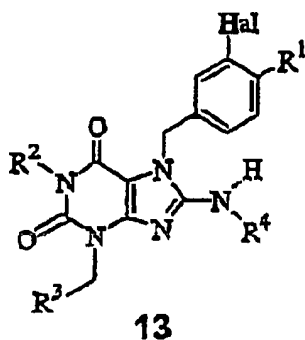
Mikronisierung

[0070] Nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellte Materialien können ohne weitere Verarbeitung Teilchengrößen zeigen, die für die Zwecke der Bioabsorption und somit Bioverfügbarkeit größer als optimal sind. In einigen bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung werden die hier offenbarten Verbindungen einem Mikronisierungsprozess unterzogen, um Teilchengrößenverteilungen zu erzeugen, die für die Bioabsorption günstiger sind.

[0071] Form 2 von Verbindung 13 (in der gleichzeitig anhängigen Patentanmeldung "Xanthine Phosphodiesterase V Inhibitor Polymorphs" offenbart, hier zitiert zum Zweck der Bezugnahme) wurde mit einer Strahlmühle (Jet Pulverizer Micron Master, Modell 08-620) mikronisiert. Es wurde eine Aufgabevorrichtung (K-Tron Twin Screw Feeder) verwendet, um der Mühle Material mit einer Rate von etwa 80 Gramm/Minute zuzuführen. Es wurde ein Strahlmühlendruck von 110 psig verwendet. Das resultierende Material wurde danach erwärmt, um während der Mikronisierung erzeugtes amorphes Material in kristallines Material umzuwandeln. Der Sollwert des Trockners (Stokes Tray Dryer, Modell 438H) wurde auf 95°C eingestellt. Die Charge wurde 8 Stunden auf eine Temperatur zwischen 90 und 100°C erwärmt. Differentialthermoanalyse-("DSC")-Analyse zeigte, dass kein amorphes Material vorhanden war. Die Teilchengrößenverteilung des resultierenden Materials wurde mit einem Sympatex-Teilchengrößenanalysegerät charakterisiert und hatte einen volumengemittelten Durchmesser von 8,51 µm und einen Medianwert des Teilchendurchmessers von 5,92 µm. Kryogene Mikronisierungsverfahren können zu sogar noch günstigeren Teilchengrößenverteilungen führen.

Patentansprüche

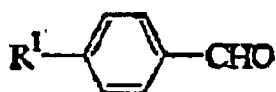
1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung 13 mit der folgenden Formel:



in der

R¹, R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Alkynyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Allyl, -OR⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -NHC(O)R⁵ und

-NHC(O)OR⁵, wobei jedes R⁵ unabhängig voneinander H oder Alkyl ist, vorausgesetzt, dass nicht sowohl R² als auch R³ H sind, R⁴ eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist, wobei R¹, R², R³ und R⁴ gegebenenfalls mit einer oder mehreren Einheiten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Halogen, Thio, Nitro, Oximino, Acetat, Propionat, Pivaloyl, -OC(O)R⁵, -NC(O)R⁵ oder -SC(O)R⁵, -OR⁵⁰, -NR⁵⁰R⁵¹, -C(O)OR⁵⁰, -C(O)R⁵⁰ -SO_{0.2}R⁵⁰, -SO₂NR⁵⁰R⁵¹, NR⁵²SO₂R⁵⁰, =C(R⁵⁰R⁵¹), =NOR⁵⁰, =NCN, =C(Halogen)₂, =S, =O, -C(O)N(R⁵⁰R⁵¹), -OC(O)R⁵⁰, -OC(O)N(R⁵⁰R⁵¹), -N(R⁵²)C(O)(R⁵⁰), -N(R⁵²)C(O)OR⁵⁰ und -N(R⁵²)C(O)N(R⁵⁰R⁵¹), wobei jedes R⁵ unabhängig voneinander H oder Alkyl ist und R⁵⁰, R⁵¹ und R⁵² jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Heteroaryl und Aryl, Hal eine Halogengruppe ist, und wobei bei dem Verfahren
(a) Glycinethylester oder ein Salz davon mit



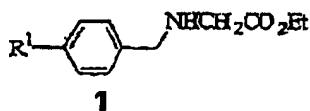
umgesetzt wird, um



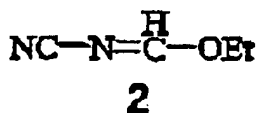
zu bilden, wobei Et CH₃CH₂- ist,
(b)



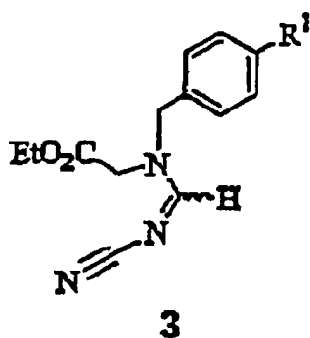
reduziert wird, um Verbindung 1 zu bilden:



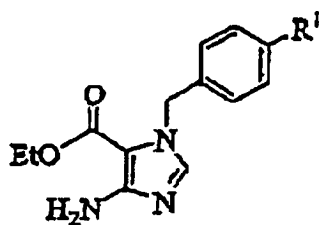
(c) Cyanamid mit einem Überschuss an Triethylorthoformiat umgesetzt wird, um Verbindung 2 zu bilden:



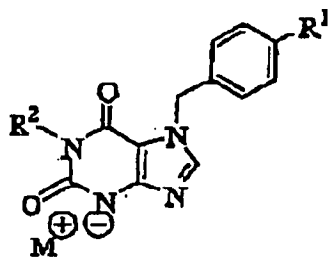
(d) Verbindung 2 mit Verbindung 1 umgesetzt wird, um Verbindung 3 zu bilden:



(e) Verbindung 3 mit einer Base umgesetzt wird, um Verbindung 4 zu bilden:

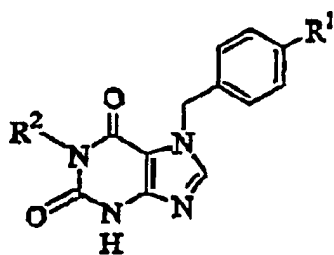
**4**

(f) Verbindung 4 in Gegenwart einer Metallbase mit $R^2NHCO_2R^1$ umgesetzt wird, um ein Verbindungssalz 5K zu bilden:

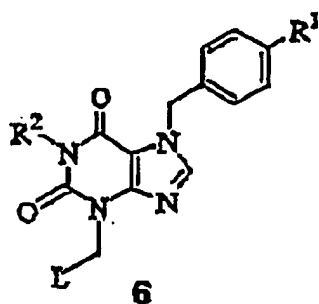
**5K**

wobei M^+ ein Metallion ist,

(g) gegebenenfalls das Verbindungssalz 5K mit einer Säure umgesetzt wird, um Verbindung 5 zu bilden:

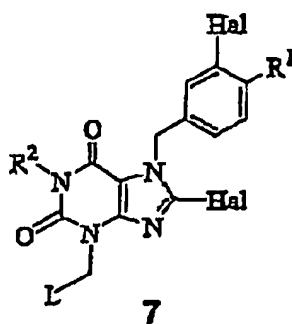
**5**

(h) das Verbindungssalz 5K oder die Verbindung 5 in der Gegenwart eines Phasentransferkatalysators mit $BrCH_2L$ umgesetzt wird, um Verbindung 6 zu bilden:

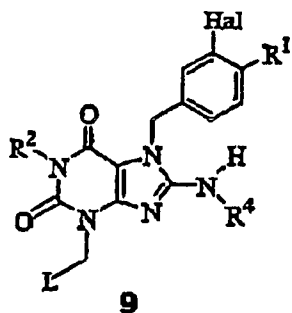
**6**

wobei L R^3 oder eine geschützte Form von R^3 ist, die R^3 mit einer Schutzgruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetat-, Propionat-, Pivaloyl-, $-OC(O)R^5$ -, $-NC(O)R^5$ - und $-SC(O)R^5$ -Gruppe enthält, wobei R^5 H oder C_{1-12} -Alkyl ist,

(i) Verbindung 6 dihalogeniert wird, um Verbindung 7 zu bilden:



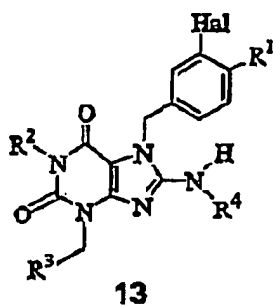
(j) Verbindung 7 mit R^4NH_2 umgesetzt wird und eine Base zugegeben wird, um Verbindung 9 zu bilden:



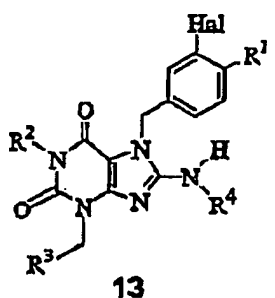
und

(k)(i) wenn L R^3 ist, Verbindung 9 die Verbindung 13 darstellt und

(ii) wenn L eine geschützte Form von R^3 ist, Verbindung 9 mit einer Base umgesetzt wird, um Verbindung 13 zu bilden:



2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung 13 mit der folgenden Formel:



in der,

R^1 , R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, C_{1-15} -Alkyl, C_{2-15} -Alkenyl, C_{2-15} -Alkyl, C_{3-15} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Allyl, $-OR^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NHC(O)R^5$ und $-NHC(O)OR^5$, wobei R^5 H oder C_{1-15} -Alkyl ist,

vorausgesetzt, dass nicht sowohl R^2 als auch R^3 -H sind,

R^4 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-15} -Cycloalkyl, C_{3-15} -Cycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl ist,

wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gegebenenfalls mit einer oder mehreren Einheiten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C_{1-15} -Alkyl, C_{3-15} -Cycloalkyl, C_{2-15} -Alkenyl, C_{3-15} -Cycloalkenyl, C_{2-15} -Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Halogen, Thio, Nitro, Oximino, Acetat, Propionat, Pi-

valoyl-, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^5$ oder $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OR}^{50}$, $-\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$, $-\text{SO}_{0,2}\text{R}^{50}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$, $=\text{C}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})=\text{NOR}^{50}$, $=\text{NCN}$, $=\text{C}(\text{Halogen})_2$, $=\text{S}$, $=\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{50}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$, $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$ und $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$, wobei R^5 H oder C_{1-12} -Alkyl ist und R^{50} , R^{51} und R^{52} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{4-6} -Heterocycloalkyl, Heteroaryl und Aryl,

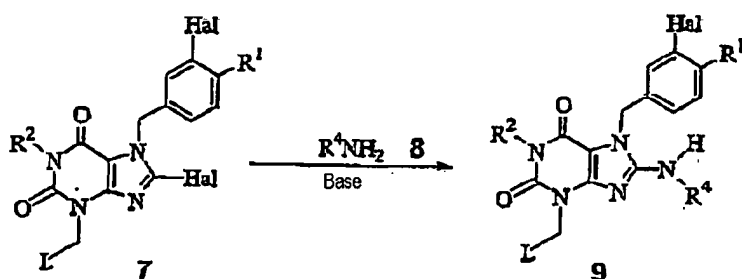
Hal ein Halogenatom ist,

wobei bei dem Verfahren

(a) Verbindung 6 dihalogeniert wird, um Verbindung 7 zu bilden:

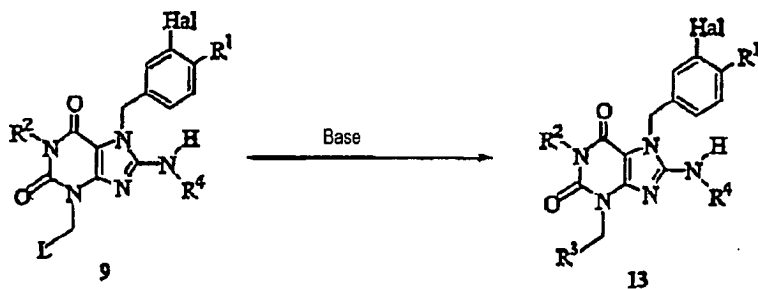


(b) Verbindung 7 mit R^4NH_2 und einer Base umgesetzt wird, um Verbindung 9 zu bilden:



und

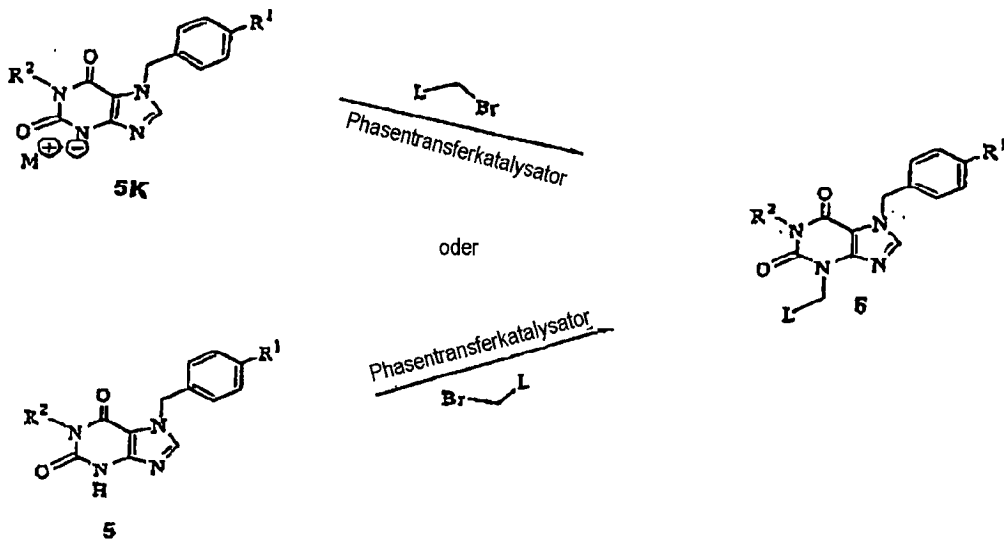
(c) Verbindung 9 mit einer Base umgesetzt wird, um Verbindung 13 zu bilden:



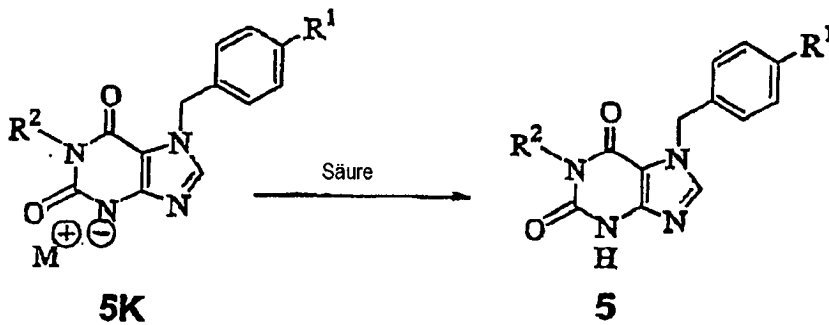
wobei,

L eine geschützte Form von R^3 ist, die R^3 mit einer Schutzgruppe enthält, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Acetat-, Propionat-, Pivaloyl-, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^5$ - und $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^5$ -Gruppe, wobei R^5 H oder C_{1-12} -Alkyl ist.

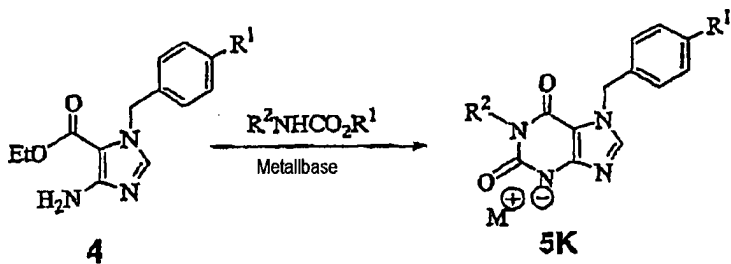
3. Verfahren nach Anspruch 2, bei dem außerdem ein Verbindungssalz 5K oder eine Verbindung 5 in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators mit BrCH_2L umgesetzt wird, um Verbindung 6 zu bilden:



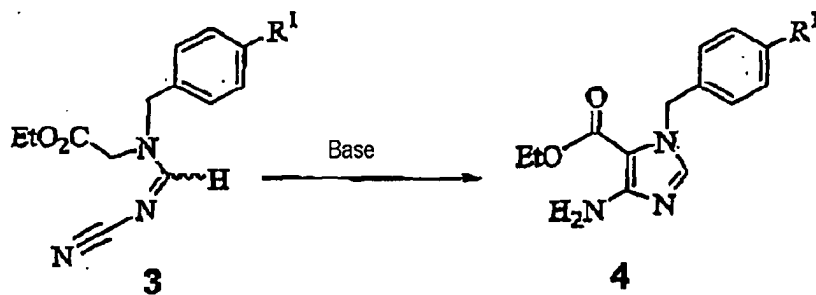
4. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem außerdem Verbindungssalz 5K mit einer Säure umgesetzt wird, um Verbindung 5 zu bilden:



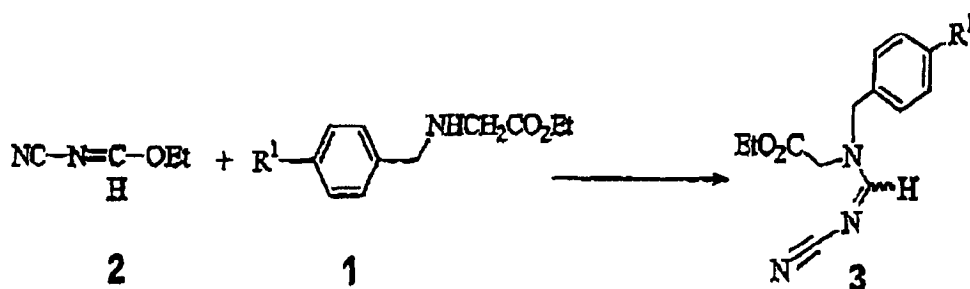
5. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem außerdem eine Verbindung 4 in Gegenwart einer Metallbase mit $\text{R}^2\text{NHCO}_2\text{R}^1$ umgesetzt wird, um Verbindungssalz 5K zu bilden:



6. Verfahren nach Anspruch 5, bei dem außerdem eine Verbindung 3 mit einer Base umgesetzt wird, um Verbindung 4 zu bilden:



7. Verfahren nach Anspruch 6, bei dem außerdem eine Verbindung 2 mit einer Verbindung 1 umgesetzt wird, um Verbindung 3 zu bilden:



8. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem außerdem Cyanamid mit einem Überschuss an Triethylorthoformat umgesetzt wird, um Verbindung 2 zu bilden.

9. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem außerdem



reduziert wird, um Verbindung 1 zu bilden.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 9, bei dem R^1 Alkoxy ist.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 10, bei dem R^2 C_{1-15} -Alkyl ist, das gegebenenfalls wie in Anspruch 2 angegeben substituiert ist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 11, bei dem R^3 C_{1-15} -Alkyl ist, das gegebenenfalls wie in Anspruch 2 angegeben substituiert ist.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 12, bei dem R^4 C_{3-8} -Cycloalkyl ist, das gegebenenfalls wie in Anspruch 2 angegeben substituiert ist.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 13, bei dem R^1 Methoxy ist, R^2 Ethyl ist, R^3 Hydroxymethyl ist und R^4 2-Hydroxycyclopentyl ist.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 14, bei dem die Schutzgruppe an R^3 eine Acetat-, Propionat-, Pivaloyl-, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ -, $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^5$ - oder $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^5$ -Gruppe ist, wobei R^5 H oder C_{1-12} -Alkyl ist.

16. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem Schritt (a) in Gegenwart einer Base und eines alkoholischen Lösungsmittels durchgeführt wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 15, bei dem die Reduktion von



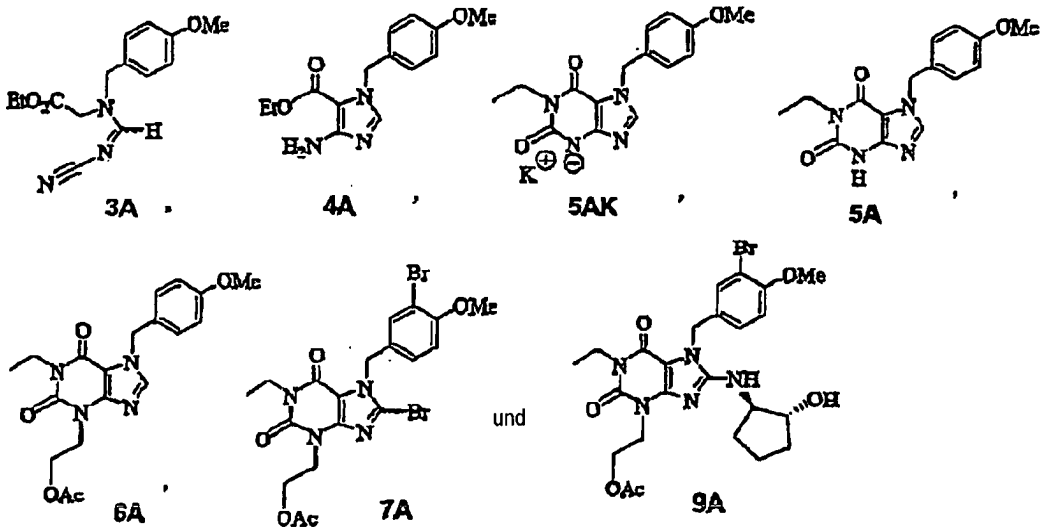
mit einem Borhydrid-Reduktionsmittel durchgeführt wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 15 oder 17, bei dem die Base, die zur Reaktion mit Verbindung 3 verwendet wird, Kalium-tert.-butoxid, Kaliumpentoxid, Kalium-tert.-amylat, Natriumethoxid oder Natrium-tert.-butoxid ist.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 15, 17 oder 18, bei dem der Phasentransferkatalysator Tetrabutylammoniumbromid oder Tetrabutylammoniumhydrogensulfat ist.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 15 oder 17 bis 19, bei dem die Dihalogenierung eine Dibromierung oder Dichlorierung ist.

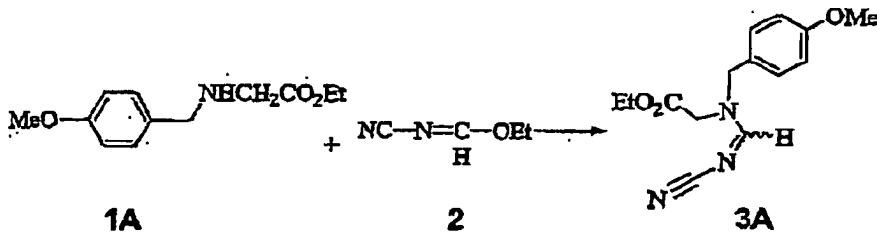
21. Verbindung ausgewählt aus der Gruppe von Verbindungen bestehend aus:



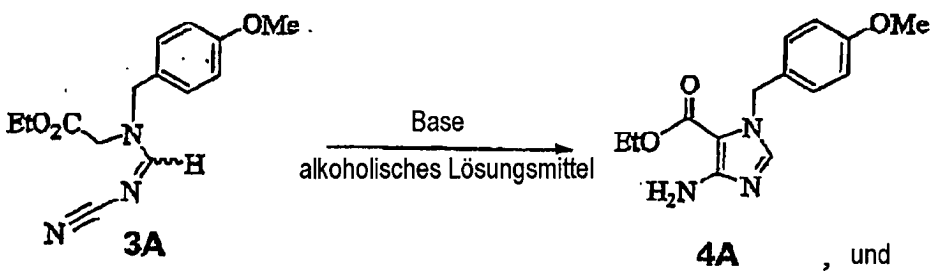
wobei
 Me eine Methylgruppe ist,
 Et eine Ethylgruppe ist und
 OAc eine Acetatgruppe ist.

22. Verfahren zur Herstellung von Verbindung 5AK ohne Trennung oder Reinigung von Zwischenprodukten, bei dem

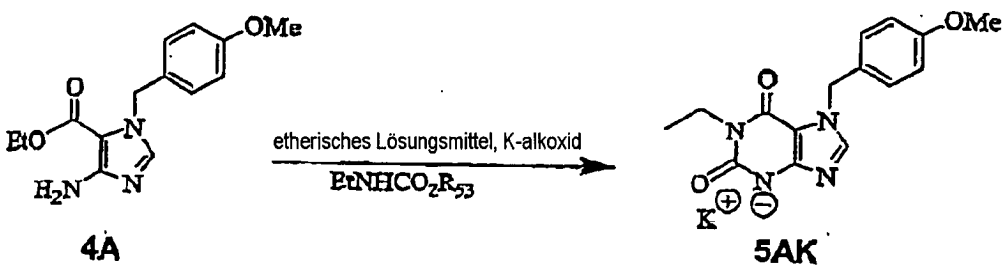
(a) Verbindung 2 mit Verbindung 1A umgesetzt wird, um Verbindung 3A zu bilden:



(b) Verbindung 3A mit einer Base in einem alkoholischen Lösungsmittel umgesetzt wird, um Verbindung 4A zu bilden:



(c) Verbindung 4A in einem etherischen Lösungsmittel mit einem N-Ethylharnstoff und einem Kaliumalkoxid umgesetzt wird, um Verbindung 5AK zu bilden:



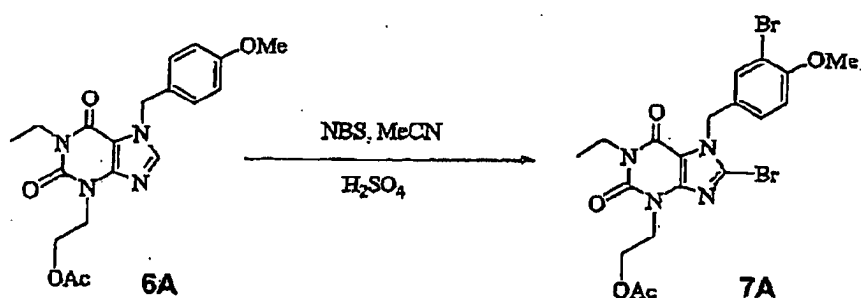
wobei,

Et CH_3CH_2 - ist,
 Me CH_3 - ist und
 R_{53} H oder C_{1-12} -Alkyl ist.

23. Verfahren nach Anspruch 22, bei dem die Base 5-20 Mol-%iges NaOEt oder KOtBu ist und das alkoholische Lösungsmittel Ethanol ist.

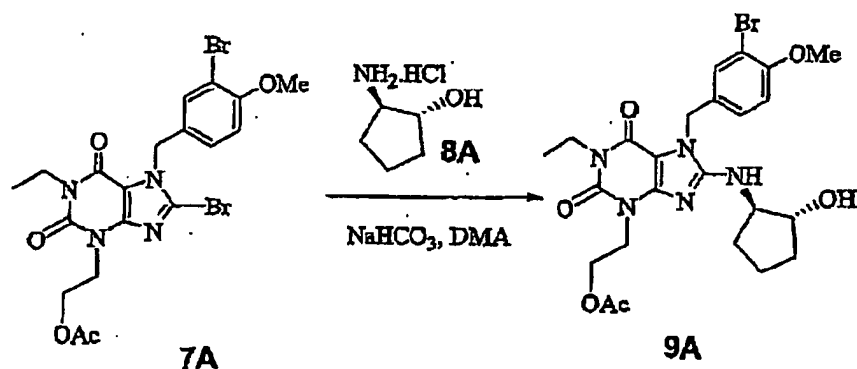
24. Verfahren nach Anspruch 22 oder 23, bei dem der N-Ethylharnstoff EtNCO₂Et ist, das Kaliumalkoxid KOtBu ist und das etherische Lösungsmittel Diethylenglycoldimethylether ist.

25. Verfahren nach Anspruch 2, bei dem Verbindung 6 Verbindung 6A ist und Verbindung 7 Verbindung 7A ist, wobei bei dem Verfahren Verbindung 6A unter Verwendung von N-Bromsuccinimid in Acetonitril als Lösungsmittel und Schwefelsäure als Katalysator dibromiert wird:



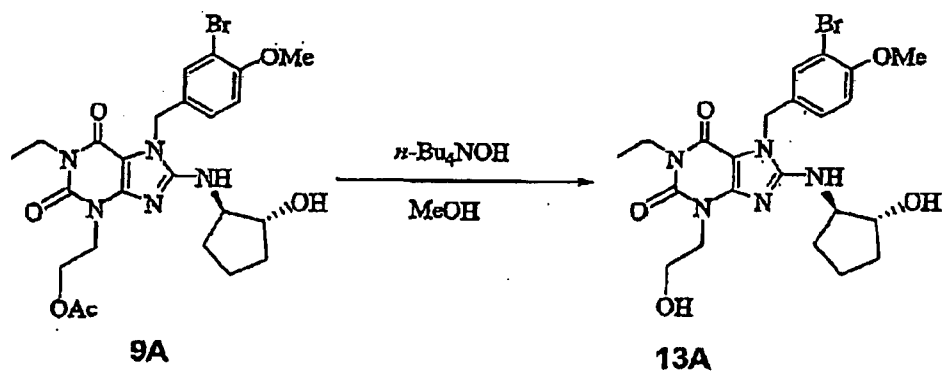
wobei
 MeCN Acetonitril ist,
 NBS N-Bromsuccinimid ist,
 Me CH_3 - ist und
 OAc Acetat ist.

26. Verfahren nach Anspruch 2, bei dem Verbindung 7 Verbindung 7A ist, Verbindung 8 Verbindung 8A ist, Verbindung 9 Verbindung 9A ist und die Base Natriumhydrogencarbonat ist, wobei Reaktion (b) in Gegenwart von N,N-Dimethylacetamid als Lösungsmittel durchgeführt wird:



wobei,
 DMA N,N-Dimethylacetamid ist,
 Me CH_3 - ist und
 OAc Acetat ist.

27. Verfahren nach Anspruch 2, bei dem Verbindung 9 Verbindung 9A ist, Verbindung 13 Verbindung 13A ist und bei Reaktion (c) die Base Tetrabutylammoniumhydroxid ist, dessen Zugabe von der Zugabe von Methanol gefolgt wird:



wobei,
n-Bu₄NOH Tetrabutylammoniumhydroxid ist,
Me CH₃- ist und
OAc Acetat ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen