



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 32 560 A1** 2005.02.03

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 32 560.3**
(22) Anmeldetag: **11.07.2003**
(43) Offenlegungstag: **03.02.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 241/40**
A61K 31/498

(71) Anmelder:
chiracon GmbH, 14943 Luckenwalde, DE

(72) Erfinder:
Öhlinger, Stefan, Dr., 10179 Berlin, DE

(74) Vertreter:
**Wablat, W., Dipl.-Chem. Dr.-Ing. Dr.jur., Pat.-Anw.,
14129 Berlin**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von β -Heteroaryl-2-alanin-Verbindungen über 2-Amino-2-(heteroaryl-methyl)-carbonsäure-Verbindungen**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft N- und O-geschützte, gegebenenfalls substituierte β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen und N- und O-geschützte bzw. N- oder O-geschützte, gegebenenfalls substituierte 2-Amino-2-(heteroarylmethyl)-carbonsäure-Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, sowie die Verwendung von N- und O-geschützten bzw. N- oder O-geschützten, gegebenenfalls substituierten 2-Amino-2-(heteroarylmethyl)-carbonsäure-Verbindungen zur Herstellung von N-geschützten, gegebenenfalls substituierten β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft N-geschützte, gegebenenfalls substituierte β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen (hier auch 2-Amino-3-(heteroaryl)-propionsäure-Verbindungen genannt) und N- und O-geschützte, gegebenenfalls substituierte 2-Amino-2-(heteroarylmethyl)-carbonsäure-Verbindungen, insbesondere Propionsäure- und Malonsäure-Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, sowie die Verwendung von N- und O-geschützten, gegebenenfalls substituierten 2-Amino-2-(heteroarylmethyl)-carbonsäure-Verbindungen zur Herstellung von N-geschützten, gegebenenfalls substituierten β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen.

Stand der Technik

[0002] Einige natürliche Peptide, wie z.B. Sandramycin, Luzopeptin, Chinaldopeptin und Chinoxapeptin weisen hohe biologische Aktivität auf. Diese Depsipeptide sind als Chinomycine und Triostine bekannt. Sie weisen antibiotische, antivirale und/oder antitumorale Wirkung auf (D.L. Boger et al.: *Bioorg. Med. Chem.* 7, 1999, 315-321). Auch synthetische Peptide, insbesondere solche mit β -Heteroaryl- α -aminosäuren, weisen biologische Aktivität auf (M.M. Harding et al.: *Biopolymers* 42, 1997, 387-398).

[0003] Es sind verschiedene Verfahren zur Herstellung von β -Heteroaryl- α -aminosäuren, wie z.B. β -(2-Chinoxaliny)- α -alanin, bekannt.

[0004] Versuche zur Herstellung von β -(2-Chinoxaliny)- α -alanin durch Reduktion des Oxims von Chinoxalinbrenztraubensäure mit Wasserstoff (W. Ried, H. Schiller: *Chem. Ber.* 86, 1953, 730-734) bzw. durch reduktive Spaltung des Azlactons aus Chinoxalinbrenztraubensäure mit Eisessig, Iodwasserstoffsäure und rotem Phosphor (W. Ried, W. Reitz: *Chem. Ber.* 89, 1956, 2429-2433) führten unter Dimerisierung zum entsprechenden Diketopiperazin. Die saure hydrolytische Spaltung des Diketopiperazins lieferte β -(2-Chinoxaliny)- α -alanin in geringer Ausbeute.

[0005] Die Umsetzung von 2-Chinoxalinmethylhalogeniden mit N-tert-Butyloxycarbonylimidazolidinon (G.Y. Kripper, M.M. Harding: *Tetrahedron: Asymmetry* 5, 1994, 1793-1804) bzw. die Umsetzung mit N-(Diphenylmethyl)-glycinmethylester (X. Huang, E.C. Long: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, 1995, 1937-1940) in Gegenwart einer Base und die anschließende Hydrolyse der Kondensationsprodukte führte zu β -(2-Chinoxaliny)- α -alanin. Die verwendeten 2-Chinoxalinmethylhalogenide sind instabil und nur über eine aufwendige Synthese in geringer Gesamtausbeute zugänglich. Das Imidazolidinon ist kommerziell zu hohen Preisen erhältlich.

[0006] β -(2-Chinoxaliny)- α -alanin-Verbindungen wurden durch Reaktion von 4,5-Di-oxo-2-aminopentansäure-Verbindungen mit 1,2-Phenylendiamin hergestellt (G.L. Schmir, L.A. Cohen: *Biochem.* 4, 1965, 533-538; J.E. Baldwin et al.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2000, 299-302; J. E. Baldwin et al.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 668-679; M. Nieuwnhuyzen et al.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 381-389). Beispielsweise wurde N-Benzoylgeschützte 4,5-Di-oxo-2-amino-pentansäure in situ durch Umsetzung von N-Benzoylhistidin mit N-Bromsuccinimid gewonnen. Die neueren (Baldwin et al.; Nieuwnhuyzen et al.: loc. cit.), hier genannten Synthesen haben den Nachteil, daß zur Oxidation das in größeren Mengen schwer erhältliche Oxidationsmittel Dimethyldioxiran benötigt wird.

[0007] Die bekannten Verfahren zur Herstellung von β -(2-Chinoxaliny)- α -alanin-Verbindungen weisen also Nachteile auf. Sie erfordern die Synthese von schwer zugänglichen Vorstufen, laufen z.T. über instabile Zwischenstufen, liefern nur geringe Ausbeuten und erfordern aufwendige Reinigungsmethoden.

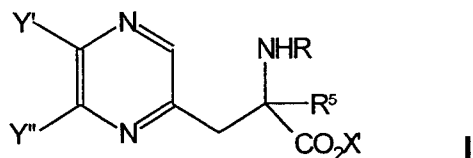
Aufgabenstellung

[0008] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen für die Synthese von biologisch aktiven Peptiden und Verfahren zu deren Herstellung bereitzustellen. Die Verfahren sollen von leicht zugänglichen, preisgünstigen Ausgangsverbindungen ausgehen, über stabile Zwischenverbindungen laufen, sich durch eine einfache und schnelle Durchführbarkeit, hohe Ausbeuten und einfache Reinigungsmethoden auszeichnen sowie die einfache Gewinnung von enantiomerenreinen Verbindungen ermöglichen.

[0009] Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch die Bereitstellung von N- und O-geschützten bzw. N- oder O-geschützten, gegebenenfalls substituierten β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen aus N- und O-geschützten bzw. N- oder O-geschützten, gegebenenfalls substituierten 2-Amino-2-(heteroarylmethyl)-carbonsäure-Verbindungen und durch die Bereitstellung von Verfahren zur Herstellung der entsprechenden 2-Amino-2-(heteroarylmethyl)-carbonsäure-Verbindungen gelöst. Die Erfindung ist besonders geeignet enantiomerenreine N- und

O-geschützte bzw. N- oder O-geschützte gegebenenfalls substituierte β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen bereit zu stellen, die aus den enantiomerenreinen, erfindungsgemäßen 2-Amino-3-(heteroaryl)methyl-carbonsäure-Verbindungen erhalten werden.

[0010] Gegenstand der Erfindung sind daher gegebenenfalls substituierte β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen, der allgemeinen Formel I,



worin

R^5 für ein Wasserstoffatom oder eine CO_2X'' -Gruppe steht, wobei X'' für eine Alkyl-, Aryl- oder Aminogruppe $-NR^6R^7$, worin R^6 und R^7 , gleich oder verschieden, ein Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest bedeutet, steht und X'' bevorzugt die gleiche Bedeutung wie X' hat,

R für einen Alkyloxycarbonyl-Rest steht, z.B.

tert-Butoxycarbonyl- (Boc-),

9-Fluorenylmethoxycarbonyl- (Fmoc-),

Methyloxycarbonyl-,

Ethyloxycarbonyl-,

Allyloxycarbonyl- (Alloc-),

Benzyloxycarbonyl- (Cbz- bzw. Z-Schutzgruppe),

9-(2,7-Dibrom)-fluorenylmethyloxycarbonyl-,

9-[2,7-Bis(trimethylsilyl)]-fluorenylmethyloxycarbonyl- (2,7-Bts-Fmoc-),

9-(2,6-Di-tert-butyl)-fluorenylmethyloxycarbonyl- (2,6-Dtb-Fmoc- bzw. Fmoc*-),

9-(2,7-Di-tert-butyl)-fluorenylmethyloxycarbonyl- (2,7-Dtb-Fmoc-),

2,2,2-Trichlorethyloxycarbonyl- (Troc-),

2-Trimethylsilylethyloxycarbonyl- (Teoc-),

p-Methoxybenzyloxycarbonyl- (Moz-),

p-Nitrobenzyloxycarbonyl- (PNZ-),

4-Methylsulfinylbenzyloxycarbonyl- (Msz-),

6-Nitroveratryloxycarbonylgruppen (Nvoc-)

oder

R für eine Acylgruppe steht, z.B.

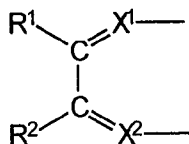
Acetyl-, Trifluoracetyl-, Propionyl-, Pivaloyl-, 4-Pentenoyl-, 2,2-Dimethyl-

4-pentenoyl-, Benzoyl-, Phthalylgruppen,

X' für ein Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Arylgruppe steht, z.B.

Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Benzyl-, arylsubstituierte Benzyl-, Trimethylsilylethyl-, tert-Butyl-, Neopentyl-, 2,2,2-Trichlorethylgruppen, oder eine Aminogruppe $-NR^6R^7$ steht, worin R^6 und R^7 , gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest bedeuten,

Y' und Y'' jeweils für Wasserstoff stehen oder zusammen eine Kette



bilden, worin

X^1 für Stickstoff oder eine CR^3 -Gruppe steht,

X^2 für Stickstoff oder eine CR^4 -Gruppe steht,

R^1 und R^2 , gleich oder verschieden, jeweils für ein Wasserstoff, ein Halogen, einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Fluor substituierten Alkylrest, einen Alkoxyrest stehen oder zusammen ein gegebenenfalls substituiertes aromatisches Ringsystem bilden,

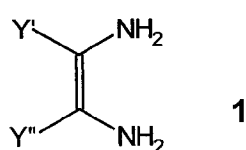
R^3 und R^4 , gleich oder verschieden, jeweils für ein Wasserstoff, ein Halogen, einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Fluor substituierten Alkylrest und/oder einen Alkoxyrest stehen,

in Form ihrer Diastereomere, ihrer Enantiomere und Gemischen daraus, einschließlich ihrer Racemate – im Falle der Boc-geschützten Verbindungen ausschließlich in Form ihrer Racemate – sowie in Form der freien Basen, Salze und/oder Solvate sowie deren Lösungen, im Falle der Fmoc-geschützten Verbindungen besonders auch in kristalliner Form.

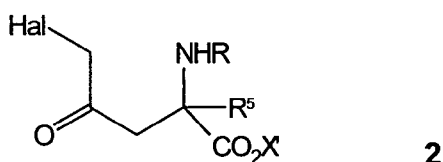
[0011] Besonders bevorzugt sind Verbindungen aus der Gruppe

2-Acetamido-3-(2-chinoxaliny)-propionsäureethylester,
 N-Boc-β-(2-Chinoxaliny)-α-alanin,
 N-Fmoc-β-(2-Chinoxaliny)-α-alanin,
 N-Acetyl-β-(2-chinoxaliny)-α-alanin,
 N-Phthalimido-β-(2-chinoxaliny)-α-alanin,
 N-(Pent-4-enoyl)-β-(2-chinoxaliny)-α-alanin.
 2-Acetamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester,
 2-Benzamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester,
 2-Phthalylimino-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester,
 2-Benzamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester,
 2-Phthalylimino-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester,
 2-Acetamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester.

[0012] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von N- und O-geschützten bzw. N- oder O-geschützten, gegebenenfalls substituierten 2-Amino-3-(heteroaryl)-carbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in dem man ein Diamin der allgemeinen Formel I,



worin Y' und Y'' die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit einer α-Halogenmethylcarbonyl-Verbindung der allgemeinen Formel 2,

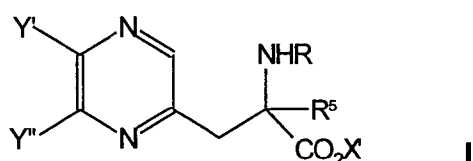


worin

R, R⁵ und X' die vorstehend genannte Bedeutung haben und

Hal für ein Halogenatom, bevorzugt für Brom, steht,

in Form einer Kondensationsreaktion unter Zugabe von Trialkylamin, vorzugsweise Triethylamin, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol, vorzugsweise zwischen 5 und 50 °C umgesetzt und das gebildete Zwischenprodukt unter oxidativen Bedingungen, vorzugsweise in Anwesenheit von Sauerstoff, zu einer Verbindung der Formel I,



worin

R, R⁵ und X' die vorstehend genannte Bedeutung haben,

reagieren lässt, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die gegebenenfalls gereinigte Verbindung isoliert.

[0013] Bevorzugt werden 2-Amino-2-(3-brom-2-oxopropyl)-malonsäure- und 2-Amino-5-bromo-4-oxopentansäure-Verbindungen als α-Halogenmethylcarbonyl-Verbindungen eingesetzt. Diese werden aus der Umsetzung einer N- und/oder O-geschützten 2-Aminomalonsäure-Verbindung mit 2,3-Dibrompropen zu einer 2-Amino-2-(2-bromallyl)-malonsäure-Verbindung und anschließende Umsetzung der 2-Amino-2-(2-bromallyl)-malonsäure-Verbindung mit N-Bromsuccinimid gewonnen (C.-N. Hsiao et al.: Synth. Commun. 20, 1990, 3507-3517). 2,3-Dibrompropen wurde durch Bromierung von Allylbromid zu 1,2,3-Tribrompropan (J. R. Johnson et al.: Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1932, 521-522) und anschließende Eliminierung von Bromwasserstoff aus 1,2,3-Tribrompropan (R. Lespieau et al.: Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1932, 209-211) erhalten.

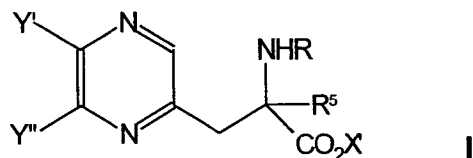
[0014] Die nach dem Verfahren von Hisao et al. (loc. cit.) erhaltene 2-Amino-2-(2-bromallyl)-malonsäure-Verbindung wird durch weitere Umsetzung unter den von Leanna und Morton (M.R. Leanna, H.E. Morton: Tetra-

hedron Lett. 34, 1993, 4485-4488) genannten Bedingungen zu enantiomerenreinen 2-Amino-4-brompent-4-ensäure-Verbindungen [(2-Bromallyl)-glycin-Derivate] umgewandelt. Die enantiomerenreinen 2-Amino-4-brompent-4-ensäure-Verbindungen werden aus enantiomerenreinen 2-Amino-5-bromo-4-oxopentansäure-Verbindungen nach dem von Leanna und Morton (loc. cit.) beschriebenen Verfahren erhalten.

[0015] Durch die Verwendung dieser enantiomerenreinen α -Halogenmethylcarbonyl-Verbindungen der allgemeinen Formel 2, lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verfahren entsprechende enantiomerenreine β -Heteroaryl- α -alanine, auch 2-Amino-3-(heteroaryl)-propionsäure-Verbindungen genannt, herstellen.

[0016] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von N- und O-geschützten bzw. N- oder O-geschützten, gegebenenfalls substituierten β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in dem man

a) eine Verbindung der Formel I,



worin Y', Y'', X', R⁵ und R die vorstehend genannte Bedeutung haben, unter alkalischen Bedingungen, bevorzugt unter Zugabe von Alkalihydroxid, mehr bevorzugt unter Zugabe von Natrium- oder Kaliumhydroxid, in einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt in einem Wasser-Alkohol-Gemisch, bevorzugt unter Kühlung, durch Hydrolyse und anschließende Decarboxylierung zu einer Verbindung der Formel I, worin R⁵ für ein Wasserstoff steht und R und X' die vorstehend genannte Bedeutung haben,

umsetzt, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die gegebenenfalls gereinigte Verbindung isoliert und diese im Anschluß entweder unter sauren Bedingungen, vorzugsweise durch Zugabe von Salzsäure, vorzugsweise unter Erwärmen, zu einer Verbindung der Formel I, worin R und X' jeweils für Wasserstoff stehen, hydrolysiert, das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die gegebenenfalls gereinigte Verbindung isoliert oder die Verbindung der Formel I enzymatisch oder mikrobakteriell zu einer racemischen oder teileracemischen Verbindung oder einem Gemisch aus zwei enantiomorphen Verbindungen der Formel I, worin in einem Gemisch bei der einen Verbindung X' für Wasserstoff steht und bei der anderen Verbindung des Gemisches X' die voranstehend genannte Bedeutung hat, vollständig oder teilweise hydrolysiert, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die gegebenenfalls gereinigten Verbindung oder die gegebenenfalls gereinigten Verbindungen isoliert und sie im Anschluß unter sauren Bedingungen, vorzugsweise durch Zugabe von Salzsäure, vorzugsweise unter Erwärmen, zu einer Verbindung der Formel I, worin R und X' jeweils für Wasserstoff stehen, hydrolysiert, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die gegebenenfalls gereinigte Verbindung isoliert;

b) eine Verbindung der Formel I, worin Y', Y'', X', R⁵ und R die vorstehend genannte Bedeutung haben, enzymatisch oder mikrobakteriell sowie nicht-enzymatisch oder nicht-mikrobakteriell zu einer Verbindung der Formel I, worin Y', Y'' und R die vorstehend genannte Bedeutung haben und X' sowie X'' für Wasserstoff stehen, hydrolysiert und diese enzymatisch oder mikrobakteriell zu einer enantiomerenreinen oder teileracemischen Verbindung der Formel I, worin Y', Y'' und R die vorstehend genannte Bedeutung haben und X' und R⁵ für Wasserstoff stehen, decarboxyliert;

c) eine Verbindung der Formel I, worin Y', Y'', X', R⁵ und R die vorstehend genannte Bedeutung haben, enzymatisch zu einer Verbindung der Formel I, worin R die vorstehend genannte Bedeutung hat und X' für Wasserstoff steht, decarboxyliert und verseift, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die gegebenenfalls gereinigte Verbindung isoliert und diese Verbindung unter sauren Bedingungen, vorzugsweise durch Zugabe von Salzsäure, vorzugsweise unter Erwärmen, zu einer Verbindung der Formel I, worin R und X' jeweils für Wasserstoff stehen, hydrolysiert, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die gegebenenfalls gereinigte Verbindung isoliert;

d) eine Verbindung der Formel I, worin Y', Y'', X', R⁵ und R die vorstehend genannte Bedeutung haben, unter sauren Bedingungen, vorzugsweise durch Zugabe von Salzsäure, vorzugsweise unter Erwärmen zu einer Verbindung der Formel I, worin R, R⁵ und X' jeweils für Wasserstoff stehen, decarboxyliert und hydrolysiert, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die gegebenenfalls gereinigte Verbindung isoliert.

[0017] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von N- und O-geschützten bzw. N- oder O-geschützten β -Heteroaryl- α -alaninen, in dem man

a) eine Verbindung der Formel I, worin R, R⁵ und X' jeweils für Wasserstoff stehen, mit einer aktivierten Alkyloxycarbonyl-Verbindung (s. Seite 6) in Gegenwart einer geeigneten Base in einem geeigneten Lösungs-

mittel zu einer Verbindung der Formel I, worin R für den Alkyloxyrest, R⁵ und X' für Wasserstoff steht, umgesetzt, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die gegebenenfalls gereinigte Verbindung isoliert, oder

b) eine Verbindung der Formel I, worin R und R⁵ für Wasserstoff und X' für Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylalkylrest steht, mit Acyldonoren zu Verbindungen der Formel I, worin R für einen Acylrest und X' für Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylalkylrest steht, umgesetzt.

[0018] Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von N-Fmoc-geschützten, gegebenenfalls substituierten β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R⁵ für Wasserstoff und R für den F-moc-Rest steht, in kristalliner Form, in dem man eine Verbindung der Formel I, worin R, R⁵ und X' jeweils für Wasserstoff stehen, mit N-(Fluoren-9-yl-methoxycarbonyloxy)-succinimid oder Fluoren-9-yl-methoxycarbonylchlorid in einem Lösungsmittel, bevorzugt Wasser, in Anwesenheit einer milden anorganischen Base, bevorzugt Natrium- oder Kaliumcarbonat, und/oder in Anwesenheit einer organischen Base, bevorzugt ein tertiäres organisches Amin, mehr bevorzugt in Anwesenheit von N-Ethyl-diisopropylamin bei 0 °C bis 50 °C, bevorzugt zwischen 10 °C und 30 °C umsetzt; das basische wässrige Reaktionsgemisch – gegebenenfalls mehrfach – mit einem geeigneten Lösungsmittel wäscht, die wässrige Phase vorzugsweise mit Salzsäure ansäuert, die saure wässrige Phase – gegebenenfalls mehrfach – mit einem geeigneten chlorierten Lösungsmittel, vorzugsweise Dichlormethan, extrahiert, die organische Phase trocknet und zumindest teilweise oder ganz vom Lösungsmittel befreit.

[0019] Zur Isolierung und Reinigung der N-Fmoc-geschützten, gegebenenfalls substituierten β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen, wird das Produkt zunächst mit einem chlorierten Lösungsmittel, bevorzugt in Dichlormethan, gelöst und dann durch allmähliche und kontinuierliche Zugabe eines weiteren Lösungsmittels, das weniger leicht flüchtig ist als das erste Lösungsmittel, das chlorierte Lösungsmittel aus dem Lösungsmittelgemisch allmählich verdrängt. Bei dem zweiten nicht-chlorierten Lösungsmittel kann bevorzugt Ethylacetat verwendet werden. Praktischerweise wird der Anteil des durch Verdunsten verloren gegangenen, leichter flüchtigen, chlorierten Lösungsmittels allmählich ersetzt durch ein Lösungsmittelgemisch, in dem das Verhältnis des chlorierten zu nicht-chloriertem Lösungsmittel vorzugsweise von 1:1 auf 1:10 reduziert wird. Bei diesem Verfahren zur Isolierung der N-Fmoc-Heteroaryl- α -alanin-Verbindung in kristalliner Form wird diese allmählich aus der Lösung gefällt.

[0020] Nach Isolierung der N-Fmoc-Heteroaryl- α -alanin-Verbindung wird das kristalline Rohprodukt erneut in einem chlorierten Lösungsmittel unter Erwärmen, bevorzugt in Dichlormethan, gegebenenfalls unter Zusatz eines Alkohols, bevorzugt Ethanol, in Lösung gebracht, die entstandene Lösung mit Aktivkohle versetzt und durchmischt, die Aktivkohle abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und gegebenenfalls das vorstehend genannte Kristallisationsverfahren zur Reinigung wiederholt.

[0021] Die zum Einsatz kommenden Ausgangsverbindungen sind am Markt erhältlich oder können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

[0022] Die Umsetzungen sind dem Fachmann aus der Literatur bekannt.

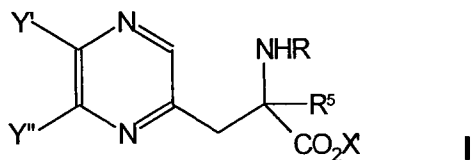
[0023] Die zum Einsatz kommenden Lösungsmittel und Umsetzungsbedingungen für die jeweilige Verfahrensstufe entsprechen den für diese Reaktionstypen üblichen Lösungsmitteln und Umsetzungsbedingungen.

[0024] Die freien Basen der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure in die entsprechenden Salze überführt werden.

[0025] Durch Kristallisation der erfindungsgemäßen Verbindungen aus einem Lösungsmittel können die entsprechenden Solvate gewonnen werden.

[0026] Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen oder ihre Vorstufen nach dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren in Form von Mischungen ihrer Enantiomere und/oder Diastereomere – einschließlich ihrer Racemate – erhalten werden, können diese nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren getrennt und gegebenenfalls isoliert werden. Es bietet sich beispielsweise die enzymatische Racematspaltung bei der enzymatischen Verseifung der Carbonsäureester an.

[0027] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von N- und O-geschützten, gegebenenfalls substituierten 2-Amino-2-(heteroaryl)methyl-carbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin Y', Y'', X', R⁵ und R die vorstehend genannte Bedeutung haben, zur Herstellung von N-geschützten, gegebenenfalls substituierten β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R⁵ für ein Wasserstoff steht und Y', Y'', X' und R die vorstehend genannte Bedeutung haben.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

Kondensation von 2-Acetamido-2-(3-brom-2-oxopropyl)-malonsäurediethyl ester mit 1,2-Phenylendiamin zu 2-Acetamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester

[0028] 151 g (1.39 mol) 1,2-Phenylendiamin wurden in einem 20 l-Rundkolben unter Rühren in 4 l Ethanol suspendiert. Eine Lösung von 516 g (1.45 mol) 2-Acetamido-2-(3-brom-2-oxopropyl)-malonsäurediethylester in 7 l Ethanol wurde langsam innerhalb 48 Stunden hinzuge tropft. Gleichzeitig wurde über einen separaten Tropftrichter eine Lösung von 180 ml (1.3 mol) Triethylamin in 1 l Ethanol so hinzuge tropft, daß der pH-Wert der Reaktionslösung nicht unter pH 4 abfiel. Nach beendeter Zugabe des α -Brommethylketons wurde 3 Tage unter Luftzutritt gerührt. Anschließend wurde die gelblich-braune Lösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde sogleich unter leichtem Erwärmen in 2.5 l Ethylacetat aufgenommen und anschließend abkühlen gelassen. Der nach einiger Zeit entstandene Niederschlag aus Triethylammonium-Hydrobromid wurde abgesaugt und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde mit 25 g Aktivkohle unter Erwärmen auf ca. 50 °C für 15 min gerührt, dann wurde die Lösung über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte abfiltriert und gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum auf ca. 900 ml eingeeengt, wobei bereits ein Teil des Produktes in Form gelber Kristallnadeln ausfiel. Es wurden 250 ml Hexan zugesetzt und bei 4 °C einige Stunden stehen gelassen. Der gebildete Niederschlag des Produktes wurde abgesaugt und aus einem Ethylacetat-Hexan-Gemisch umkristallisiert. Die Mutterlauge wurde chromatographisch gereinigt. Die Gesamtausbeute an 2-Acetamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester betrug 70 % der Theorie.

Schmp. 140-141 °C

C₁₈H₂₁N₃O₅ (359.38)

| | | | |
|-----------|---------|----------|---------|
| berechnet | C 60.16 | gefunden | C 60.03 |
| | H 5.89 | | H 5.63 |
| | N 11.69 | | N 11.25 |

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 8.6 (s, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 4.25 (q, 4 H), 4.05 (s, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 1.25 (t, 6 H).

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃): δ = 169.5, 167.3, 152.0, 146.1, 141.7, 141.4, 130.0, 129.5, 129.2, 128.8, 66.0, 62.8, 37.9, 22.9, 13.9.

Beispiel 2

Monoverseifung und Decarboxylierung von 2-Acetamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester zu 2-Acetamido-3-(2-chinoxalinyl)-propionsäureethylester

[0029] 10 g (27.8 mmol) 2-Acetamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester wurden in einer Mischung aus 75 ml Ethanol und 10 ml Wasser suspendiert und im Eisbad auf 5°C gekühlt. 2.2 g Kaliumhydroxid wurden in 8 ml Wasser gelöst und zu der gekühlten Suspension hinzugefügt. Nach Entfernen des Eisbades wurde innerhalb von 45 min auf Raumtemperatur erwärmt und ca. 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach weiteren 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung erneut im Eisbad gekühlt und der pH-Wert durch tropfenweise Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf pH 5 eingestellt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum vollständig vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand zweimal in ca. 50 ml Ethanol aufgenommen und jeweils das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 250 ml einer Ethylacetat-Dichlormethan-Mischung im Verhältnis 1:1 unter Erwärmen aufgenommen und die ungelösten Salze abfiltriert. Das Filtrat wurde erneut vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 100 ml 1,4-Dioxan aufgenommen und ca. 4 h auf 100°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand unter Erwärmen in 150

ml Ethylacetat gelöst. Nach dem Erkalten wurde filtriert. Das Filtrat wurde auf ca. 100 ml im Vakuum konzentriert, mit wenig Hexan versetzt und 12 h bei 4°C gehalten. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt. Es wurden 7.2 g (88 % der Theorie) des Produktes erhalten.
Schmp. 121-123 °C.

$C_{15}H_{17}N_3O_3$ (287.32)

| | | | |
|-----------|---------|----------|---------|
| berechnet | C 62.71 | gefunden | C 62.54 |
| | H 5.69 | | H 5.58 |
| | N 14.62 | | N 14.30 |

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.70 (s, 1 H), 8.08 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 7.75 (m, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 5.10 (dt, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 3.58 (dd, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 1.28 (t, 3 H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.1, 169.8, 152.7, 145.8, 141.7, 141.4, 130.3, 129.6, 129.3, 128.9, 62.0, 51.5, 37.5, 23.7, 14.6.

Beispiel 3

Decarboxylierung und saure Hydrolyse von 2-Acetamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester zu β -(2-Chinoxalinyl)- α -alanin-Hydrochlorid

[0030] 100 g (278 mmol) 2-Acetamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester wurden mit 600 ml 20 %-iger Salzsäure überschüttet. Es entstand eine tiefviolett gefärbte Lösung. Es wurde 12 h auf ca. 108 °C erwärmt. Anschließend wurde die Salzsäure im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zweimal in je 300 ml Wasser aufgenommen und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 500 ml Wasser aufgenommen, die Lösung mit 5 g Aktivkohle versetzt und 15 min bei 65 °C gerührt. Die Aktivkohle wurde abfiltriert, solange die Lösung noch warm war, und der Filtrückstand mit ca. 150 ml auf 50 °C erwärmtem Wasser gewaschen. Die erhaltene wäßrige Lösung des Aminosäure-Hydrochlorids wurde direkt verwendet.

Beispiel 4

Decarboxylierung und Hydrolyse von 2-Acetamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester zu β -(2-Chinoxalinyl)- α -alanin

[0031] 92 g (256 mmol) 2-Acetamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester wurden mit 480 ml 19 %-iger Salzsäure überschüttet. Es entstand eine tiefviolett gefärbte Lösung. Es wurde 10 h auf ca. 98 °C erwärmt. Von der nun dunkelgrünen Lösung wurde die Salzsäure im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zweimal in je 300 ml Wasser aufgenommen und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 400 ml Wasser aufgenommen, die Lösung mit 5 g Aktivkohle versetzt und 15 min bei 60 °C gerührt. Die Aktivkohle wurde abfiltriert, solange die Lösung noch warm war, und der Filtrückstand mit ca. 120 ml auf 45 °C erwärmtem Wasser gewaschen. Die Lösung wurde im Vakuum auf 400 ml konzentriert. Die Lösung wurde im Eisbad auf ca. 5 °C gekühlt und unter gutem Rühren tropfenweise mit Ammoniakwasser neutralisiert. Mit ansteigendem pH-Wert begann die freie Aminosäure auszufallen. Es wurde ein pH-Wert von 7 eingestellt und der gebildete Niederschlag über eine Filterfritte abgesaugt. Der Filtrückstand wurde zuerst mit Wasser und dann mit Ethanol gewaschen. Es wurde 44 g (79 % der Theorie) der Aminosäure erhalten.

Beispiel 5

Darstellung von N-Boc- β -(2-Chinoxalinyl)- α -alanin

[0032] Die aus Beispiel 3 erhaltene salzsaure Lösung von β -(2-Chinoxalinyl)- α -alanin wurde im Eisbad auf 5 °C gekühlt und mit 40 %-iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 12 eingestellt. Anschließend wurde eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin hinzugefügt und die Lösung bei 15 °C gehalten. 90 g tert-Butyloxycarbonylanhydrid (Boc-Anhydrid) wurden innerhalb von 30 min hinzugegossen. Es wurde 3 h gerührt. Anschließend wurden nochmals etwas Natronlauge und 25 g tert-Butyloxycarbonylanhydrid hinzugefügt. Es wurde 5 h gerührt und anschließend bei Raumtemperatur mit Salzsäure vorsichtig ein pH-Wert von 5 eingestellt. Es wurde bis zur Trockene im Vakuum eingedampft und anschließend der Rückstand mehrmals in Ethanol aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und anschließend in einem Gemisch aus Ethanol und Ethylacetat im Verhältnis 8:3 suspendiert. Die Suspension wurde soweit erwärmt, daß die organischen Bestandteile gelöst waren. Nach dem Erkalten wurde filtriert. Zum klaren Filtrat

wurden 4 g Aktivkohle hinzugefügt, 15 min bei 40°C gerührt und die Aktivkohle abfiltriert. Das Filtrat wurde bei 4°C gehalten und langsam mit etwas Hexan versetzt. Nach einiger Zeit schieden sich Kristalle des Produktes ab. Diese wurden abfiltriert und mit einem Ethylacetat-Methanol-Gemisch im Verhältnis 10:1 gewaschen. Die Kristalle wurden im Vakuum getrocknet. Es konnten 59 g (67 % der Theorie) des Produktes erhalten werden. Schmelzpunkt 221-224 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.80 (s, 1 H), 8.00 (m, 2 H), 7.75 (m, 2 H), 6.15 (d, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 1.20 (s, 9 H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 174.3, 156.6, 155.1, 147.6, 142.1, 141.1, 130.1, 129.4, 129.3, 129.2, 78.1, 41.1, 56.5, 28.9.

Beispiel 6

Darstellung von N-Fmoc-β-(2-Chinoxaliny)-α-alanin

[0033] Die 44 g (±)-β-(2-Chinoxaliny)-α-alanin aus Beispiel 4 wurden in 500 ml Wasser suspendiert und im Eisbad auf 10°C gekühlt. Zu der Suspension wurden 45 g Natriumcarbonat hinzugefügt. Es wurde solange bei ca. 10 °C gerührt, bis die Suspension zu einer homogenen Lösung geworden war. Zu der rötlich-braunen Lösung wurden zunächst 150 ml 1,4-Dioxan und nach 30 min 10 ml N-Ethyl-diisopropylamin hinzugefügt. Innerhalb von 2 h wurden etwa 75 g Fluoren-9-yl-methoxycarbonylchlorid (FmocCl), gelöst in 1,4-Dioxan, hinzugegeben bis die DC-Kontrolle keine freie Aminosäure mehr anzeigte. Der pH-Wert der Reaktionslösung wurde durch erneute Zugabe von Natriumcarbonat basisch gehalten. Anschließend wurde die basische Lösung fünfmal mit Ethylacetat-Hexan-Gemischen im Verhältnis 3:1 bis 2:1 gewaschen, um die Hauptmenge der entstandenen Nebenprodukte zu entfernen. Dann wurde die wäßrige Phase mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 4 eingestellt. Die wäßrige Phase wurde viermal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten Dichlormethan-Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum auf ein Volumen von 200 ml konzentriert und anschließend mit 3 ml Essigsäure versetzt. Die Lösung wurde offen in einem Abzug stehen gelassen, damit das Lösungsmittel allmählich verdunsten konnte. Nach einigen Tagen war eine braune, pastöse Masse entstanden. Zu der dicklichen Masse wurde in sehr kleinen Portionen innerhalb 4 Tagen ein kontinuierlich an Dichlormethan verarmendes Gemisch aus Dichlormethan und Ethylacetat hinzugefügt, wobei das Verhältnis von Dichlormethan zu Ethylacetat von 1:1 auf 1:10 reduziert wurde. Dabei wurde gerade so viel Ethylacetat hinzugefügt, daß sich eine anfangs gebildete Trübung gerade wieder auflöste, die Masse aber pastös blieb und keine klare Lösung entstand. Nach einigen Tagen war die Bildung von voluminösen, goldgelben Kristallen erkennbar. Nachdem sich die Hauptmenge in die goldgelbe Kristallmasse ungewandelt hatte, wurde diese abgesaugt und mit wenig Ethylacetat und einem Ethylacetat-Hexan-Gemisch gewaschen. Der Filtrückstand wog nach Trocknen im Vakuum ca. 65 g. Das Rohprodukt zeigte einen Schmelzbereich von 115 bis 135 °C.

[0034] Das Rohprodukt wurde unter leichtem Erwärmen in Dichlormethan unter Zusatz von Ethanol erneut in Lösung gebracht. Die Lösung wurde mit 5 g Aktivkohle versetzt und 10 min gerührt; dann wurde die Aktivkohle abfiltriert. Das Filtrat wurde vollständig vom Lösungsmittel befreit und der pastöse Rückstand in möglichst wenig Dichlormethan gerade gelöst und mit 1 ml Essigsäure versetzt. Die Lösung wurde nun wieder offen im Abzug stehen gelassen und nach dem oben beschriebenen Verfahren wurde allmählich Dichlormethan gegen Ethylacetat ersetzt, wobei sich nach 24 h ein goldgelber Niederschlag des Produktes bildete. Durch Zugabe von Dichlormethan und eines Gemisches aus Ethylacetat und Hexan im Verhältnis 1:1 in sehr kleinen Portionen vermehrte sich der goldgelbe Niederschlag, wobei die Zugabe derart erfolgte, daß eine sich anfangs erkennbare Trübung gerade wieder auflöste und das Dichlormethan nicht vollständig verdunstete. Nach etwa 3 bis 4 Tagen war die Hauptmenge des Produktes als goldgelber Niederschlag ausgefallen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan im Verhältnis 1:1 gewaschen. Es konnten 47 g (53 % der Theorie) des Produktes in einer Reinheit von 91 % gewonnen werden. Das erhaltene Material konnte durch das oben beschriebene Verfahren noch weiter bis zu einer Reinheit von ca. 94 % gereinigt werden.

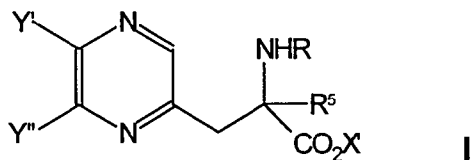
Schmp. 180-183 °C, Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.90 (s, 1 H), 8.20-7.75 (m, 6 H), 7.60-7.40 (m, 2 H), 7.35-7.0 (m, 4 H), 4.75 (m, 1 H), 4.20 (m, 2 H), 3.60-3.20 (m, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 172.9, 155.6, 154.0, 146.6, 143.6, 141.4, 140.8, 140.6, 130.1, 129.4, 128.8, 128.6, 127.5, 126.9, 125.0, 119.9, 65.6, 53.5, 46.5, 36.9.

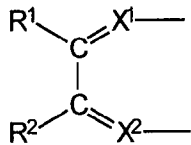
Patentansprüche

1. β-Heteroaryl-α-alanin-Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

Y' und Y'' jeweils für Wasserstoff stehen oder zusammen eine Kette



bilden, worin

X' für Stickstoff oder eine CR³-Gruppe steht,

X² für Stickstoff oder eine CR⁴-Gruppe steht,

R¹ und R², gleich oder verschieden, jeweils für ein Wasserstoff, ein Halogen, einen Alkylrest, einen halogen-substituierten Alkylrest oder einen Alkoxyrest stehen oder zusammen ein gegebenenfalls substituiertes, aromatisches Ringsystem bilden,

R³ und R⁴, gleich oder verschieden, jeweils für ein Wasserstoff, ein Halogen, einen Alkylrest, einen halogen-substituierten Alkylrest oder einen Alkoxyrest stehen,

R für eine Alkyloxycarbonylgruppe oder Acylgruppe steht,

R⁵ für ein Wasserstoff oder eine CO₂X''-Gruppe steht, wobei X'' für eine Alkyl-, Aryl- oder Aminogruppe -NR⁶R⁷, worin R⁶ und R⁷, gleich oder verschieden, ein Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest bedeuten, steht,

X' für ein Wasserstoff, eine Alkyl-, Aryl- oder Aminogruppe -NR⁶R⁷, worin R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest bedeuten, steht,

in Form ihrer Diastereomere, ihrer Enantiomere und Gemischen daraus, einschließlich ihrer Racemate sowie in Form der freien Basen, Salze und/oder Solvate und deren Lösungen.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R für einen Alkyloxycarbonylrest ausgewählt der aus der Gruppe enthaltend tert-Butoxycarbonyl-, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-, Methyloxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, 9-(2,7-Dibrom)-fluorenylmethyloxycarbonyl-, 9-[2,7-Bis(trimethylsilyl)]-fluorenylmethyloxycarbonyl-, 9-(2,6-Di-tert-butyl)-fluorenylmethyloxycarbonyl-, 9-(2,7-Di-tert-butyl)-fluorenylmethyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethyloxycarbonyl-, 2-Trimethylsilylethyloxycarbonyl-, p-Methoxybenzyloxycarbonyl-, p-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 4-Methylsulfinylbenzyloxycarbonyl- und 6-Nitroveratryloxycarbonylreste steht oder für einen Acylrest ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Acetyl-, Trifluoracetyl-, Propionyl-, Pivaloyl-, 4-Pentenoyl-, 2,2-Dimethyl-4-pentenoyl-, Benzoyl-, Phthalylreste steht, X' für eine Alkylgruppe ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Benzyl-, arylsubstituierte Benzyl-, Trimethylsilylethyl-, tert-Butyl-, Neopentyl-, 2,2,2-Trichlorethylreste steht, und R¹, R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden, jeweils für ein Wasserstoff, ein Halogen, einen C₁₋₃-Alkylrest, einen C₁₋₃-Alkoxyrest, einen CF₃-Rest, einen CHF₂-Rest oder einen CH₂F-Rest stehen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R für einen tert-Butoxycarbonyl-, oder einen 9-Fluorenylmethoxycarbonylrest steht und

X' für ein Wasserstoff steht

oder

R für eine Acetylgruppe steht und

X' für eine Ethylgruppe steht und

R¹, R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden, jeweils für ein Wasserstoff, ein Fluor, ein Chlor, ein Brom, einen Methylrest, einen Ethylrest, einen Methoxyrest, einen Ethoxyrest und/oder einen CF₃-Rest stehen.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

X' und X'', gleich oder verschieden, jeweils für einen C₁₋₃-Alkylrest stehen,

R für einen Alkyloxycarbonylrest ausgewählt aus der Gruppe enthaltend tert-Butoxycarbonyl-, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-, Methyloxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, 9-(2,7-Dibrom)-fluorenylmethyloxycarbonyl-, 9-[2,7-Bis(trimethylsilyl)]-fluorenylmethyloxycarbonyl-, 9-(2,6-Di-tert-butyl)-fluorenylmethyloxycarbonyl-, 9-(2,7-Di-tert-butyl)-fluorenylmethyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethyloxycarbonyl-, 2-Trimethylsilylethyloxycarbonyl-, p-Methoxybenzyloxycarbonyl-, p-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 4-Methylsulfinylbenzyloxycarbonyl-, 6-Nitroveratryloxycarbonylgruppen, oder für einen Acylrest ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Acetyl-, Trifluoracetyl-, Propionyl-, Pivaloyl-, 4-Pentenoyl-, 2,2-Dimethyl-4-pentenoyl-, Ben-

zoyl-, Phthalylgruppen, steht,

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 , gleich oder verschieden, jeweils für ein Wasserstoff, ein Halogen, einen C_{1-3} -Alkylrest, einen C_{1-3} -Alkoxyrest, einen CF_3 -Rest, einen CHF_2 -Rest oder einen CH_2F -Rest stehen.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß

X' und X'' jeweils für einen Ethylrest stehen,

R für einen Acetylrest steht,

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 , gleich oder verschieden, jeweils für ein Wasserstoff,

ein Fluor, ein Chlor, ein Brom, einen Methylrest, einen Ethylrest, einen Methoxyrest, einen Ethoxyrest und/oder einen CF_3 -Rest stehen.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie

2-Acetamido-3-(2-chinoxaliny)-propionsäureethylester,

N-Boc- β -(2-Chinoxaliny)- α -alanin,

N-Fmoc- β -(2-Chinoxaliny)- α -alanin,

N-Acetyl- β -(2-chinoxaliny)- α -alanin,

N-Phthalimido- β -(2-chinoxaliny)- α -alanin,

N-(Pent-4-enoyl)- β -(2-chinoxaliny)- α -alanin,

2-Acetamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester,

2-Benzamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester,

2-Phthalylimino-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester,

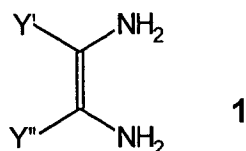
2-Benzamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester,

2-Phthalylimino-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester oder

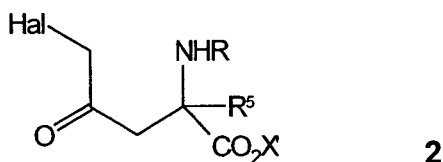
2-Acetamido-2-(2-chinoxalinylmethyl)-malonsäurediethylester sind.

7. Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-3-(heteroaryl)-carbonsäure-Verbindungen nach Anspruch 1, in

dem man ein Diamin der Formel 1,



worin Y' und Y'' die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, mit einer α -Halogenmethylcarbonyl-Verbindung der Formel 2,

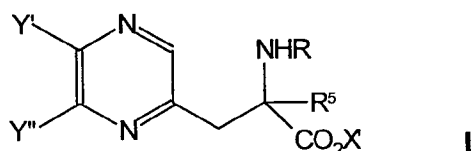


worin

R^5 für ein Wasserstoffatom oder eine CO_2X'' -Gruppe steht, wobei X'' für eine Alkyl-, Aryl- oder Aminogruppe $-NR^6R^7$, worin R^6 und R^7 , gleich oder verschieden, ein Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest bedeutet, steht, X' eine Alkyl-, Aryl- oder Aminogruppe $-NR^6R^7$, worin R^6 und R^7 , gleich oder verschieden, ein Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest bedeutet, stehen und

Hal für ein Halogenatom steht,

in Form einer Kondensationsreaktion unter Zugabe von Trialkylamin in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt und das gebildete Zwischenprodukt unter oxidativen Bedingungen, zu einer Verbindung der Formel I,



worin

R^5 für Wasserstoff steht und

X' , Y' , Y'' und R die in den Ansprüchen 1 und 2 genannten Bedeutungen haben,

reagieren läßt, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die Verbindung isoliert.

8. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Halogenatom in der α -Halogenmethyl-carbonyl-Verbindung der allgemeinen Formel 2 Chlor oder Brom ist.

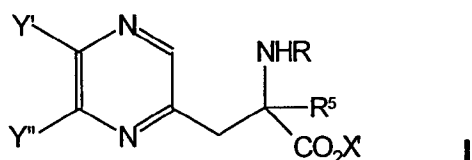
9. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die α -Halogenmethylcarbonyl-Verbindung ein 2-Amino-5-brom-4-oxo-pentansäureester oder ein 2-Amino-2-(3-brom-2-oxopropyl)malonsäurediester ist.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Trialkylamin Triethylamin, das Lösungsmittel Ethanol, das Oxidationsmittel Luftsauerstoff ist, und die Reaktion bei einer Temperatur zwischen 5–50 °C durchgeführt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die α -Halogenmethylcarbonyl-Verbindung enantiomerenrein ist.

12. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Diamin ausgewählt ist aus der Gruppe enthaltend o-Phenylendiamin, am Phenylring symmetrisch substituierte 1,2-Diaminobenzole, 2,3-Diaminonaphthalin sowie am Naphthylring symmetrisch substituierte 2,3-Diaminonaphthalinderivate.

13. Verfahren zur Herstellung von β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen nach Anspruch 1, in dem man
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel I,



worin

R^5 für eine CO_2X'' -Gruppe steht, worin X'' die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat,

Y' , Y'' , X' und R die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, unter alkalischen Bedingungen, bevorzugt unter Zugabe Alkalihydroxid, mehr bevorzugt Natrium- oder Kaliumhydroxid, in einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt ein Wasser-Alkohol-Gemisch, bevorzugt unter Kühlen, zu einer Verbindung der Formel I, worin R^5 für ein Wasserstoff steht, hydrolysiert und anschließend decarboxyliert, das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die Verbindung isoliert, diese im Anschluß entweder unter sauren Bedingungen, bevorzugt durch Zugabe von Salzsäure, bevorzugt unter Erwärmen, zu einer Verbindung der Formel I, worin R und X' jeweils für Wasserstoff stehen, hydrolysiert, das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die Verbindung isoliert oder enzymatisch oder mikrobakteriell zu einer racemischen oder teilracemischen Verbindung oder einem Gemisch aus zwei enantiomeren Verbindungen der Formel I, worin bei einer Verbindung des Gemisches X' für Wasserstoff steht und bei der anderen Verbindung des Gemisches X' die in Anspruch 1 genannten Bedeutung hat, vollständig oder teilweise hydrolysiert, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet, die Verbindungen isoliert und diese im Anschluß unter sauren Bedingungen, bevorzugt durch Zugabe von Salzsäure, bevorzugt unter Erwärmen, zu einer Verbindung der Formel I, worin R und X' jeweils für Wasserstoff stehen, hydrolysiert, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die Verbindung isoliert;

b) eine Verbindung der Formel I, worin R^5 für eine CO_2X'' -Gruppe steht, worin X'' die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat, und Y' , Y'' , X' , R die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, enzymatisch oder mikrobakteriell oder nicht-enzymatisch oder nicht-mikrobakteriell zu einer Verbindung der Formel I, worin X' und X'' für Wasserstoff stehen, hydrolysiert und diese enzymatisch oder mikrobakteriell zu einer enantiomerenreinen oder teilracemischen Verbindung der Formel I, worin R^5 für Wasserstoff steht, decarboxyliert;

c) eine Verbindung der Formel I, worin R^5 für eine CO_2X'' -Gruppe steht, worin X'' die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat, und Y' , Y'' , X' und R die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, enzymatisch zu einer Verbindung der Formel I, worin X' für Wasserstoff steht, decarboxyliert und verseift, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die Verbindung isoliert und diese unter sauren Bedingungen, bevorzugt durch Zugabe von Salzsäure, bevorzugt unter Erwärmen, zu einer Verbindung der Formel I, worin R und X' jeweils für Wasserstoff stehen, hydrolysiert, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die Verbindung isoliert;

e) eine Verbindung der Formel I, worin R^5 für eine CO_2X'' -Gruppe steht, worin X'' die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat, und Y' , Y'' , X' und R die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, unter sauren Bedingungen, bevorzugt durch Zugabe von Salzsäure, bevorzugt unter Erwärmen, zu einer Verbindung der Formel I, worin R und X' jeweils für Wasserstoff stehen, decarboxyliert und hydrolysiert, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die Verbindung isoliert.

14. Verfahren zur Herstellung von N-geschützten β -Heteroaryl- α -alaninen, in dem man

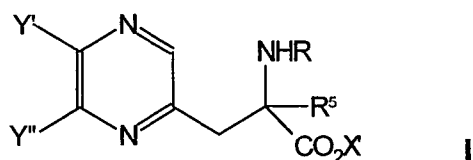
a) eine Verbindung der Formel I, worin R und X' jeweils für Wasserstoff stehen, mit einer aktivierten Alkyloxy-

carbonylverbindung ausgewählt aus der Gruppe enthaltend tert-Butoxycarbonyl-, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-, Methyloxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, 9-(2,7-Dibrom)-fluorenylmethyloxycarbonyl-, 9-[2,7-Bis(trimethylsilyl)]-fluorenylmethyloxycarbonyl-, 9-(2,6-Di-tert-butyl)-fluorenylmethyloxycarbonyl-, 9-(2,7-Di-tert-butyl)-fluorenylmethyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichloretthyloxycarbonyl-, 2-Trimethylsilylethyloxycarbonyl-, p-Methoxybenzyloxycarbonyl-, p-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 4-Methylsulfinylbenzyloxycarbonyl- und 6-Nitroveratryloxycarbonylgruppen in Gegenwart einer geeigneten Base in einem geeignetem Lösungsmittel zu einer Verbindung der Formel I, worin X' für Wasserstoff und R für den Alkyloxyrest steht, umsetzt, anschließend das Reaktionsgemisch aufarbeitet und die Verbindung isoliert oder

b) eine Verbindung der Formel I, worin R für Wasserstoff und X' für Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest steht, mit Acyldonatoren ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Acetyl-, Trifluoracetyl-, Propionyl-, Pivaloyl-, 4-Pentenoyl-, 2,2-Dimethyl-4-pentenoyl-, Benzoyl- und Phthalylgruppen zu Verbindungen der Formel I, worin R für diesen Acylrest und X' für ein Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest steht, umsetzt.

15. Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung von N-Fmoc-geschützten β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen gemäß Anspruch 1 in kristalliner Form, in dem man eine Verbindung der Formel I, worin R und X' jeweils für Wasserstoff stehen, mit N-(Fluoren-9-yl-methoxycarbonyloxy)-succinimid oder Fluoren-9-yl-methoxycarbonylchlorid in einer wässrigen Natriumcarbonatlösung in Anwesenheit von N-Ethyl-diisopropylamin bei 10 °C umsetzt, das basische wässrige Reaktionsgemisch mit einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan im Verhältnis 3:1 bis 2:1, wäscht, die wässrige Phase ansäuert, die saure wässrige Phase mit einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt Dichlormethan, extrahiert, die organische Phase trocknet und zumindest teilweise vom Lösungsmittel befreit, zur Reinigung das aufgearbeitete Produkt zunächst mit Dichlormethan, und einer schwachen Säure, vorzugsweise Essigsäure, und dann bei – vorzugsweise langsamer – kontinuierlicher Entfernung des Lösungsmittels mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Ethylacetat versetzt, wobei das Verhältnis von Dichlormethan zu Ethylacetat vorzugsweise von 1:1 auf 1:10 reduziert wird, und schließlich mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan versetzt, filtriert, den Filterkuchen mit Ethylacetat und/oder einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan wäscht und trocknet, zur weiteren Reinigung das Produkt vorzugsweise unter Erwärmen in Dichlormethan gegebenenfalls unter Zusatz von Ethanol löst, die Lösung mit Aktivkohle versetzt und durchmischt, die Aktivkohle abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und gegebenenfalls das Kristallisationsverfahren wiederholt.

16. Verwendung von 2-Amino-2-(heteroarylmethyl)-carbonsäure-Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von gegebenenfalls substituierten β -Heteroaryl- α -alanin-Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

R⁵ für ein Wasserstoff steht und

Y' und Y'', X' und R die in Anspruch 1 und 2 genannte Bedeutung haben.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen