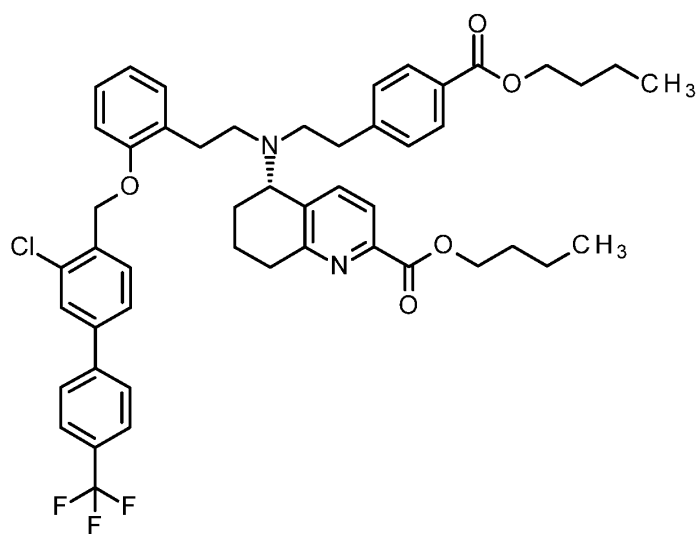


-1-

Verfahren zur Herstellung von Butyl-(5S)-5-({2-[4-(butoxycarbonyl)phenyl]ethyl}{2-(2-{[3-chlor-4'-(trifluormethyl)]biphenyl}-4-yl)methoxy}phenyl)ethyl)amino)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carboxylat

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues und verbessertes Verfahren zur Herstellung von Butyl-(5S)-5-({2-[4-(butoxycarbonyl)phenyl]ethyl}{2-(2-{[3-chlor-4'-(trifluormethyl)]biphenyl}-4-yl)methoxy}phenyl)ethyl)amino)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carboxylat der Formel (XII)



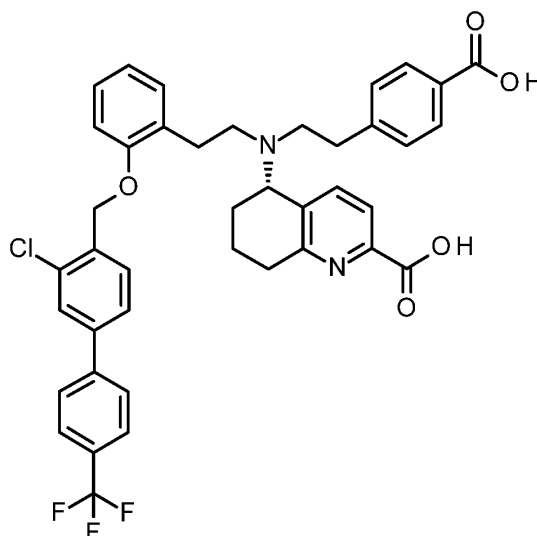
(XII),

- 10 neue Vorstufen zu deren Herstellung, sowie die Verwendung zur Herstellung von (5S)-5-{{2-(4-Carboxyphenyl)ethyl}[2-(2-{[3-chlor-4'-(trifluormethyl)]biphenyl}-4-yl)methoxy}phenyl)ethyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure.

Die Verbindung der Formel (XII) stellt eine Vorstufe von (5S)-5-{{2-(4-Carboxyphenyl)ethyl}[2-(2-{[3-chlor-4'-(trifluormethyl)]biphenyl}-4-yl)methoxy}phenyl)ethyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-

- 15 carbonsäure der Formel (I)

-2-



(I),

dar. Die Verbindung der Formel (XII) kann durch Esterspaltung in die Verbindung der Formel (I) überführt werden.

- 5 Die Verbindung der Formel (I) wirkt als Aktivator der löslichen Guanylatcyclase und kann als Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von pulmonalen, kardiopulmonalen und kardiovaskulären Erkrankungen, wie beispielsweise zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH), der pulmonalen Hypertonie (PH), der pulmonalen Hypertonie in Verbindung mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (PH-COPD), der pulmonalen Hypertonie in Verbindung mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie (PH-IIP) oder der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH).
- 10

Die Verbindung der Formel (I) und ein Herstellungsprozess sind in WO 2014/012934 beschrieben. Nachteilig an der in WO 2014/012934 beschriebenen Synthese ist die Tatsache, dass sich diese Synthese nicht für ein großtechnisches Verfahren eignet, da unter anderem sieben chromatographische Aufreinigungsschritte sowie eine chirale Chromatographie-Stufe zur Auftrennung von Enantiomeren eines Racemates notwendig sind. Diese sind in der Regel technisch sehr aufwendig, kostenintensiv und erfordern einen hohen Verbrauch an Lösungsmitteln und sollten damit nach Möglichkeit vermieden werden. Zusätzlich findet die Auftrennung in Enantiomere in einer fortgeschrittenen Phase der Synthese durch Chromatographie an chiraler Phase statt. Dadurch entsteht ein hoher Anteil an Produkt, das für die weitere Synthese nicht mehr verwendet werden kann.

15

20

Einige Stufen der in WO 2014/012934 beschriebenen Synthese zeichnen sich außerdem durch eine lange Reaktionszeit über mehrere Tage und eine geringe Ausbeute aus, was für die Effizienz einer Synthese im technischen Maßstab von erheblichem Nachteil ist. Beispielsweise beträgt die Reaktionszeit zur

-3-

Herstellung des Beispiels 6A vier Tage und zur Herstellung des Beispiels 92A drei Tage. Zusätzlich kann die Verwendung des Überschusses an Methyl-4-(2-iodethyl)benzoat bei der Herstellung des Beispiels 92A zur Polymerisierung führen. Dadurch bildet sich Polystyrol, welches aufwendig abgetrennt werden muss.

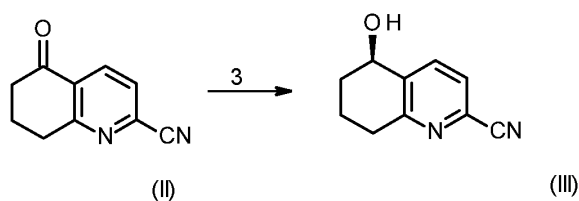
Einige Stufen lassen sich aufgrund von sicherheits- und verfahrenstechnischen Schwierigkeiten nicht im technischen Maßstab realisieren. Einige Reaktionsstufen laufen in sehr starker Verdünnung und unter Einsatz sehr großer Reagenz-Mengen ab, wodurch im Verhältnis zum Volumen eines Ansatzes wenig Produkt hergestellt werden kann. Zusätzlich besteht die in WO 2014/012934 offenbarte Synthese aus 17 Stufen und ist allein aus diesem Grund sehr zeit- und kostenintensiv.

Es bestand daher der Bedarf nach einer großtechnisch praktikablen Synthese, die die Verbindungen der Formel (I) reproduzierbar in hoher Gesamtausbeute, niedrigen Entstehungskosten und hoher Reinheit liefert und regulatorischen Anforderungen entspricht.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass Aufreinigungsschritte der Intermediate durch Salzbildung stattfinden und daher auf chromatographische Aufreinigungsschritte verzichtet werden kann. Durch enantioselektive Synthese ist eine chirale Chromatographie-Stufe zur Auftrennung von Enantiomeren eines Racemates nicht nötig. Die Anzahl der Synthesestufen des erfindungsgemäßen Verfahrens wurde im Vergleich zu der in WO 2014/012934 offenbarten Synthese reduziert.

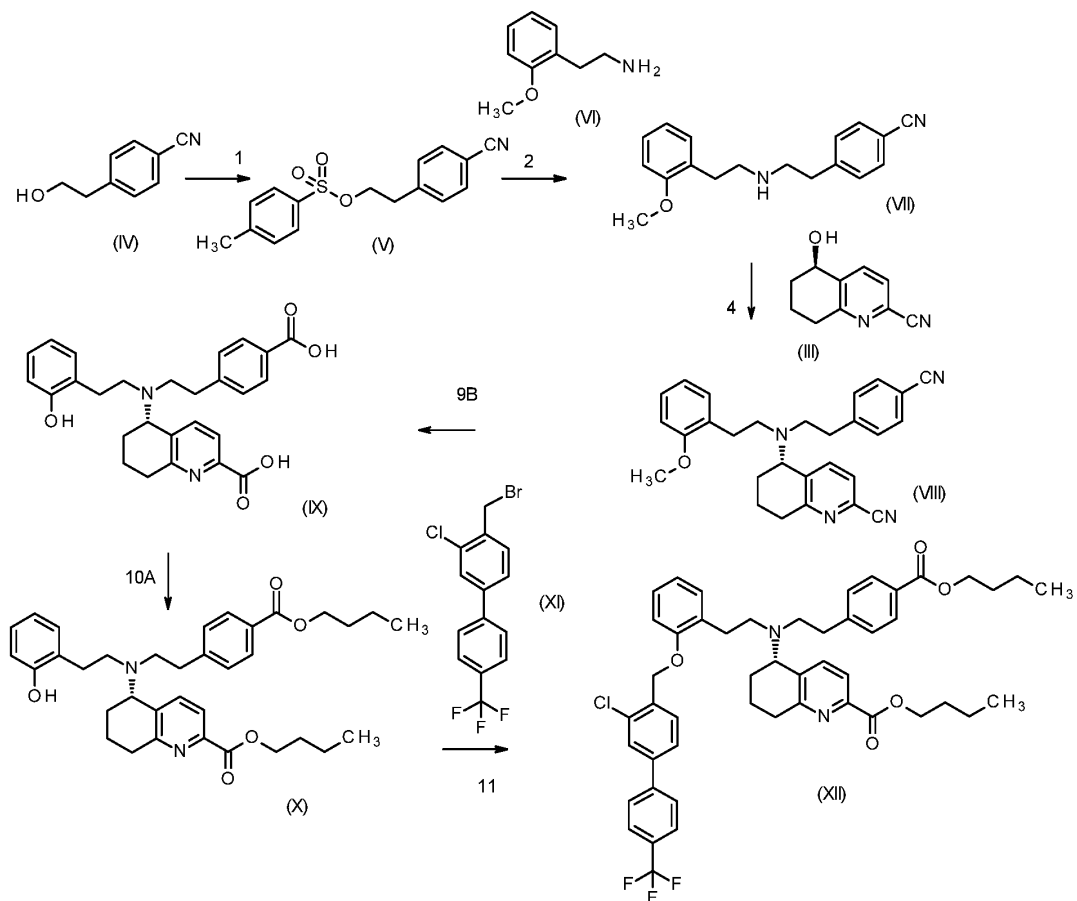
Das erfindungsgemäße Verfahren ist daher dazu geeignet, die Verbindung der Formel (I) reproduzierbar, in hoher Gesamtausbeute und Reinheit in einer großtechnisch praktikablen Synthese herzustellen.

Schema 1



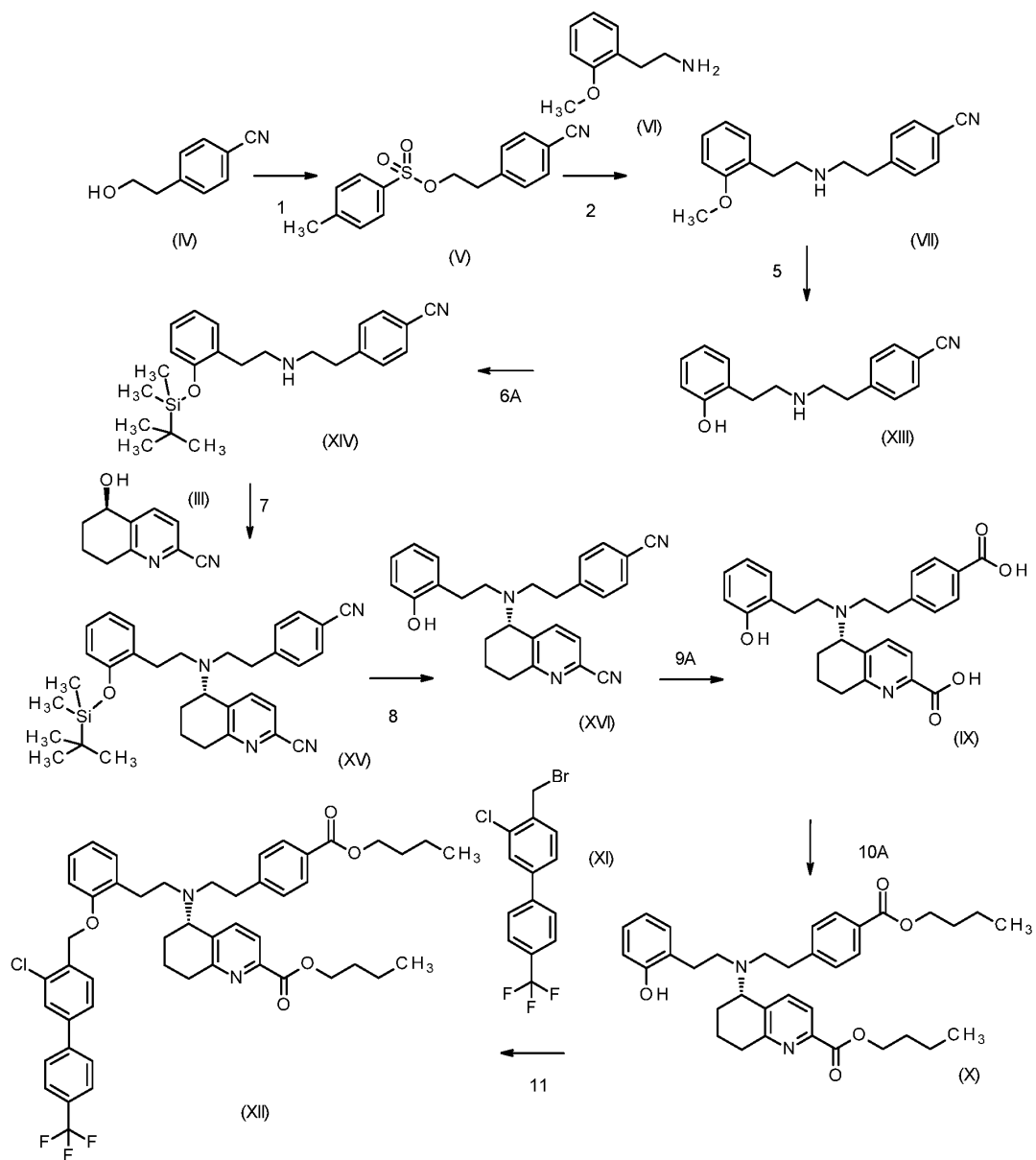
-4-

Schema 2



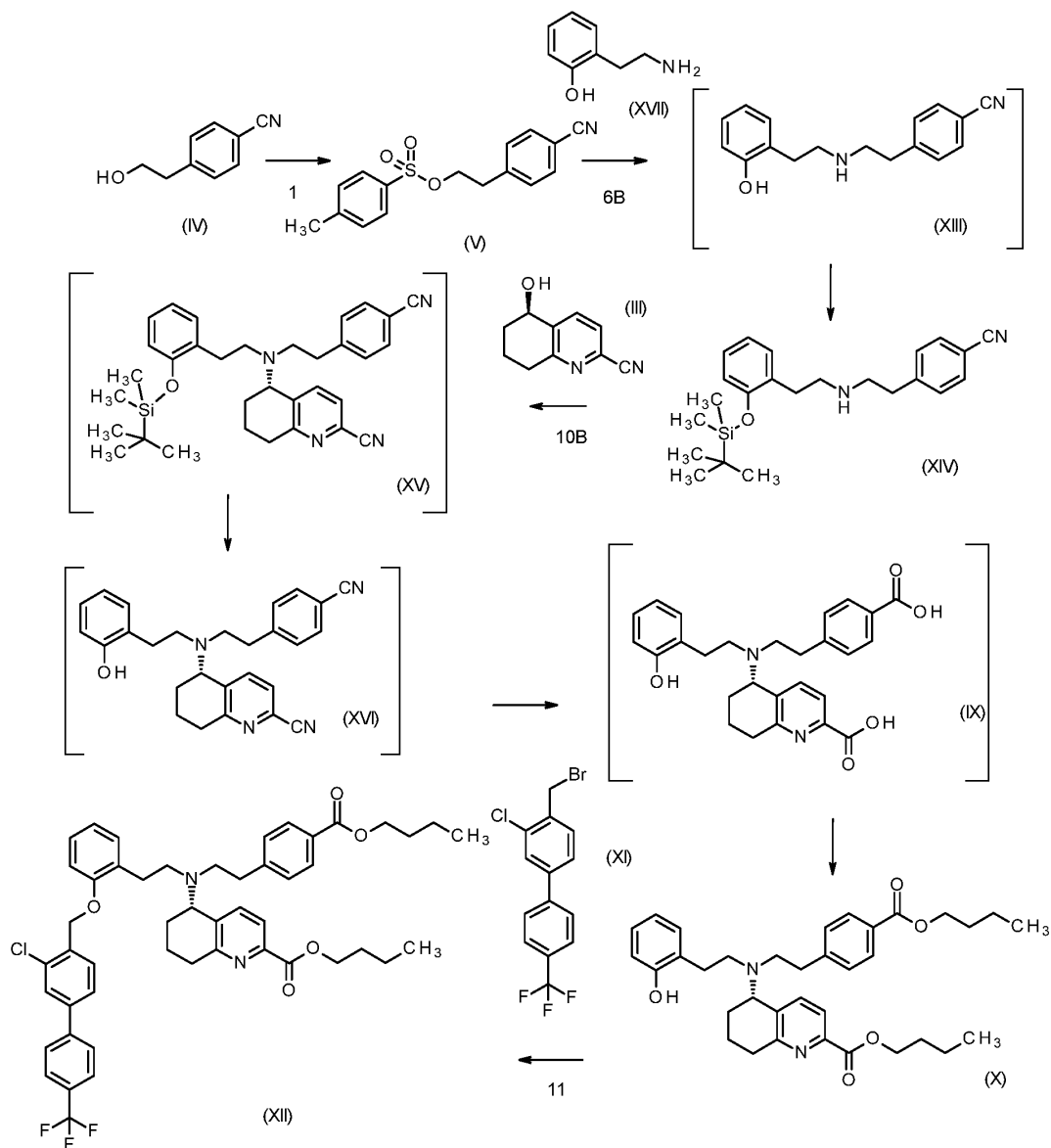
-5-

Schema 3



-6-

Schema 4



5 Schema 1 zeigt die Herstellung der Verbindung der Formel (III), welche zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII) benötigt wird.

Schema 2 zeigt eine Übersicht über die Syntheseschritte zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII) über das Intermediat der Verbindung der Formel (VIII).

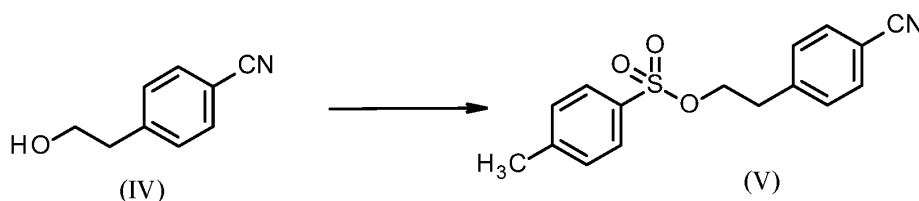
Schema 3 zeigt eine Übersicht über die Syntheseschritte zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII) über das Intermediat der Verbindung der Formel (XV).

Schema 4 zeigt eine Übersicht über die Syntheseschritte zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII) wobei die Reaktionsführung analog zu Schema 3 gezeigten ist, jedoch verschiedene Zwischenstufen nicht isoliert werden.

Beschreibung der einzelnen Synthesestufen

5 Beispiel 1

Verfahrensschritt 1

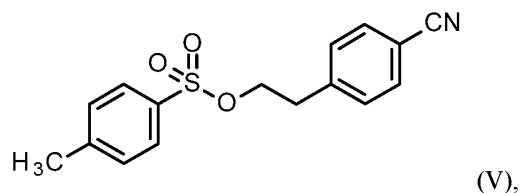


Verfahrensschritt 1 (Schema 2 und 3) beschreibt die Herstellung von 2-(4-Cyanphenyl)ethyl-4-methylbenzensulfonat der Formel (V) aus 4-(2-Hydroxyethyl)benzonitril der Formel (IV). Dabei wird die Verbindung der Formel (IV), Kaliumhydroxid und 4-Toluolsulfonsäurechlorid (TsCl) zu einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise geeignete Ether wie 2-Methyltetrahydrofuran (2-MTHF), Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan, bevorzugt THF, gegeben und gerührt. Die Temperatur wird bis zur erfolgten Zugabe aller Verbindungen zwischen -10°C bis 0°C gehalten, um Eliminationsreaktionen zu vermeiden, welche zu Cyanostyrolen und deren Polymerisationsprodukten führen. Danach wird bei einer Temperatur von 0°C bis 30°C, bevorzugt 22°C, bis zur vollständigen Umsetzung gerührt.

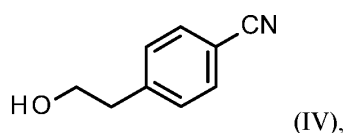
Die Verbindung der Formel (V) kann beispielsweise durch wässrige Aufarbeitung und anschließende Kristallisierung isoliert werden. Als wässrige Aufarbeitung eignen sich dem Fachmann bekannte Extraktionen, die dazu geeignet sind, Nebenprodukte und im Überschuss vorhandenes Kaliumhydroxid abzutrennen. Die wässrige Aufarbeitung kann beispielsweise mit Dichlormethan (DCM) und Wasser unter Anwesenheit von Ammoniumchlorid erfolgen. Die Kristallisation kann beispielsweise in Cyclohexan stattfinden. Dabei wird das Lösungsmittel auf Cyclohexan gewechselt, bei einer Temperatur von 30°C bis 50°C, bevorzugt 41°C unter reduziertem Druck eingengt, auf eine Temperatur von 20°C bis 30°C, bevorzugt 22°C gekühlt, der Feststoff isoliert und bei einer Temperatur von 30°C bis 50°C, bevorzugt 40°C im Trockenschrank getrocknet.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (V)

-8-



dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (IV)



5

mit Kaliumhydroxid und 4-Toluolsulfonsäurechlorid in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (V) wie vorhergehend beschrieben, wobei das inerte Lösungsmittel ein Ether ausgewählt aus einer Liste umfassend 2-Methyltetrahydrofuran, Tetrahydrofuran oder Dioxan, bevorzugt

10

Tetrahydrofuran, ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (V) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Temperatur während bei der Zugabe der Verbindung der Formel (IV), Kaliumhydroxid und 4-Toluolsulfonsäurechlorid zwischen -10°C und 0°C gehalten wird.

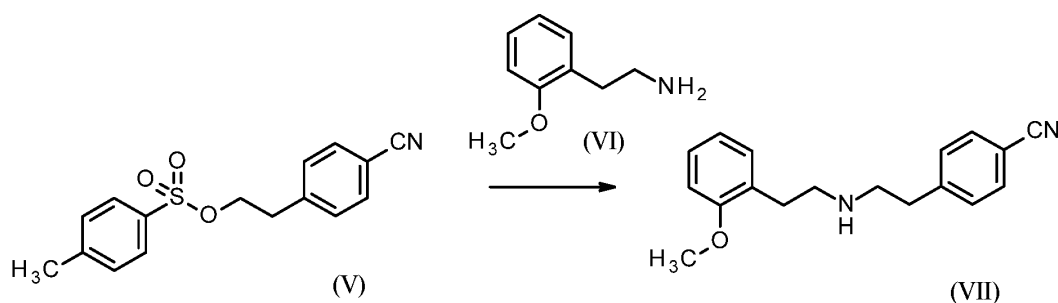
15

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (V) wie vorhergehend beschrieben, wobei Umsetzung bei einer die Temperatur von 0°C bis 30°C, bevorzugt 22°C, erfolgt.

Beispiel 2

Verfahrensschritt 2

20



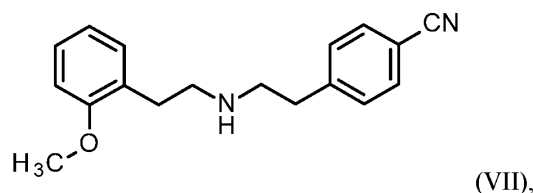
Zur Herstellung von 4-(2-{[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril der Formel (VII) durch Verfahrensschritt 2 (Schema 2 und 3) wird 2-(4-Cyanphenyl)ethyl-4-methylbenzensulfonat der Formel (V) in einem geeigneten Ether, bevorzugt THF, suspendiert und 2-Methoxyphenethylamin der Formel (VI) und eine tertiäre Aminbase, beispielsweise und bevorzugt Triethylamin, hinzugefügt und unter Rückfluss bevorzugt 2 h erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel auf Wasser gewechselt und bei einer Temperatur von 0 bis 30°C eine Mineralsäure, bevorzugt Salzsäure, besonders bevorzugt 25 %-ige Salzsäure, hinzugefügt. Der Feststoff im Reaktionsgemisch wird isoliert.

Die Verbindung der Formel (VII) wird bevorzugt nach einer wässrigen Aufarbeitung als Öl isoliert. Als wässrige Aufarbeitung eignen sich dem Fachmann bekannte Extraktionen, die dazu geeignet sind, Nebenprodukte, beispielsweise überschüssige Toluolsulfonsäure, abzutrennen. Beispielhaft und bevorzugt wird der isolierte Feststoff mit Wasser versetzt, gerührt und anschließend der Feststoff isoliert. Dieser Vorgang kann mehrfach wiederholt werden. Der Feststoff wird bevorzugt bei einer Temperatur von 30 bis 60°C, besonders bevorzugt 50°C, mit Essigsäureethylester versetzt, gerührt und der Feststoff bevorzugt bei einer Temperatur von 10 bis 30°C, besonders bevorzugt 20°C, isoliert. Dieser Vorgang kann mehrfach wiederholt werden bevor der Feststoff unter reduziertem atmosphärischem Druck, bevorzugt bei einer Temperatur von 40°C getrocknet wird. In einem weiteren Schritt wird der Feststoff mit einem Gemisch aus Essigsäureethylester und Salzsäure, bevorzugt Salzsäure 15 %-ig, versetzt, um das Hydrochlorid der Verbindung der Formel (VII) zu erhalten, welches unter reduziertem atmosphärischem Druck, bevorzugt bei einer Temperatur von 40°C getrocknet wird. Um die freie Base der Verbindung der Formel (VII) zu erhalten wird der erhaltene Feststoff in DCM und Wasser, bevorzugt zu gleichen Volumenanteilen, gelöst und mit einer Lauge, bevorzugt Natronlauge, besonders bevorzugt 45 %-ige Natronlauge, bis zu einem pH-Wert zwischen 13 und 14 eingestellt. Die organische Phase wird isoliert, mit Wasser gewaschen und unter reduziertem atmosphärischem Druck, bevorzugt bei einer Temperatur von 40°C zu einem Öl eingeeengt.

Bei Alkylierungsreaktionen primärer Amine werden in der Regel Gemische der möglichen Mehrfachalkylierungsprodukte erhalten. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist es, dass das gewünschte Monoalkylierungsprodukt VII unter den optimierten Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen in guter Reinheit und Ausbeute erhalten wird. Die auch hier gebildeten Mehrfachalkylierungsprodukte werden durch die optimierte Aufreinigung erfolgreich entfernt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (VII)

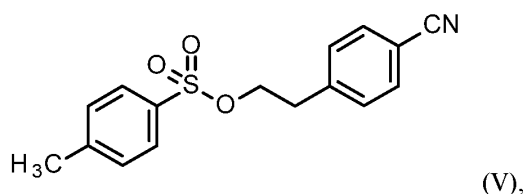
-10-



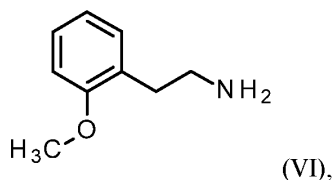
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist das Oxalatsalz der Verbindung der Formel (VII).

- 5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VII), dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (V)



- 10 in einem ersten Schritt suspendiert in einem geeigneten Ether unter Anwesenheit einer tertiäre Aminbase mit der Verbindung der Formel (VI),



umgesetzt wird und in einem zweiten Schritt das Lösungsmittelwasser auf Wasser gewechselt wird und eine Mineralsäure hinzugegeben wird.

- 15 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VII) wie vorhergehend beschrieben, wobei der geeignete Ether Tetrahydrofuran ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VII) wie vorhergehend beschrieben, wobei die tertiäre Aminbase Triethylamin ist.

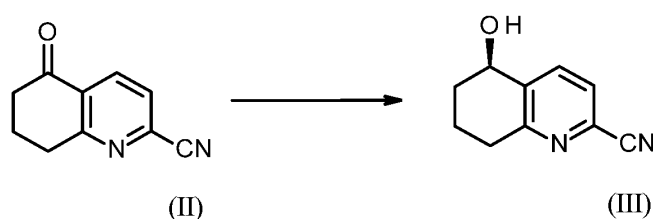
- 20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VII) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Umsetzung im ersten Schritt bei Rückflusstemperatur stattfindet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VII) wie vorhergehend beschrieben, wobei der zweite Schritt bei einer Temperatur von 0°C bis 30°C stattfindet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VII) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Mineralsäure Salzsäure, bevorzugt 25%-ige Salzsäure, ist.

Beispiel 3

Verfahrensschritt 3



10

Im Stand der Technik ist die Herstellung der Verbindung der Formel (I) durch reduktive Aminierung von 5-Oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril (II) mit dem Amin der Formel XVII und nachfolgender Alkylierungsreaktion dargestellt, wodurch ein racemisches Folgeprodukt resultiert. In der Folge ist die Auftrennung der Enantiomere an einer chiralen Chromatographie-Stufe notwendig. Dies ist technisch sehr aufwendig, kostenintensiv und erfordert einen hohen Verbrauch an Lösungsmitteln. In der vorliegenden Erfindung wurde überraschenderweise ein effektives Verfahren zur Herstellung von (5R)-5-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril gefunden (Verbindung der Formel (III)). Mit Hilfe der Verbindung der Formel (III) kann ein enantiomerenreines Folgeprodukt erhalten werden, wodurch die nachteilige chirale Chromatographie-Stufe vermieden wird.

15

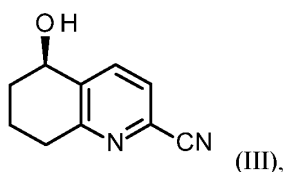
20

Zur Herstellung von (5R)-5-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril der Verbindung (III) in Verfahrensschritt 3 (Schema 1) wird 5-Oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril der Formel (II) (Herstellung offenbart in WO 2014/12934 als Beispiel 4A) in einem geeigneten Lösungsmittel vorgelegt. Geeignete Lösungsmittel sind dem Fachmann als Lösungsmittel bekannte Ester, wie beispielsweise Essigsäureethylester, und Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, bevorzugt wird Essigsäureethylester verwendet. Bei einer Temperatur von bevorzugt 0 bis 40°C, besonders bevorzugt 20°C, wird eine tertiäre Aminbase, beispielsweise und bevorzugt Triethylamin und Ruthenium-p-Cumol-R,R-TsDPEN (CAS Nummer: 192139-92-7), bevorzugt in katalytischen Mengen, zugegeben. Bei einer Temperatur von bevorzugt -5 bis 10°C, besonders bevorzugt 0 bis 5°C, wird Ameisensäure hinzugegeben und entstehende Gase abgeführt. Bei einer Temperatur von bevorzugt 20 bis 50°C, besonders bevorzugt 40°C, wird bis zum vollständigen Umsatz gerührt.

30

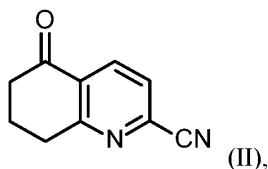
Die Verbindung der Formel (III) wird bevorzugt nach einer Aufarbeitung und anschließender Kristallisation isoliert. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit bevorzugt gleichen Volumina eines Gemischs von Ethylacetat und einer Mineralsäure, bevorzugt Salzsäure, besonders bevorzugt 1 N Salzsäure, versetzt, gerührt und die Oberphase isoliert. Zur Oberphase wird ein C₆-C₈-Alkan, bevorzugt Heptan, besonders bevorzugt n-Heptan, hinzugegeben und unter reduziertem atmosphärischem Druck, bevorzugt bei einer Temperatur von 20 bis 50°C, besonders bevorzugt 40°C eingeeengt. Dieser Schritt kann mehrfach wiederholt werden. Bei einer bevorzugten Temperatur von 20°C wird die Verbindung der Formel (III) als Feststoff aus der Mischung isoliert und getrocknet, bevorzugt bei reduziertem Druck bei einer Temperatur von 40°C.

- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist (5R)-5-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril der Formel (III)



sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- 15 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (III), dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (II)



- 20 mit einer tertiären Aminbase, Ruthenium-p-Cumol-R,R-TsDPEN und Ameisensäure zur Verbindung der Formel (III) umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (III) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Aminbase Triethylamin ist, und Ruthenium-p-Cumol-R,R-TsDPEN in katalytischen Mengen eingesetzt wird.

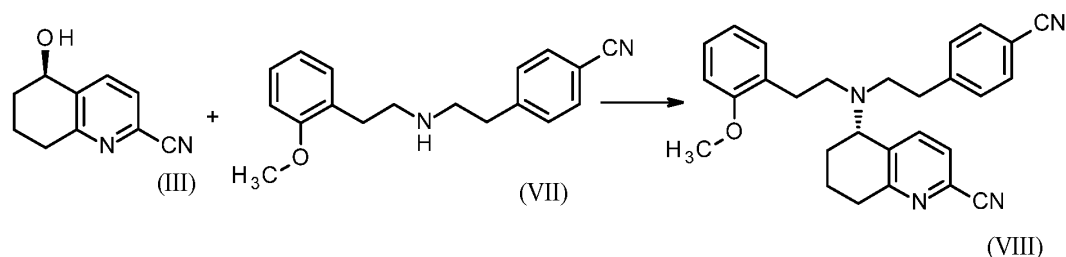
- 25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (III) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Verbindung der Formel (II) vor der Umsetzung in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus einer Liste umfassend Essigsäureethylester, Diethylether, Dioxan und Tetrahydrofuran, bevorzugt Essigsäureethylester, gelöst wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (III) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Verbindung der Formel (II) in einem ersten Schritt mit der Aminbase und Ruthenium-p-Cumol-R,R-TsDPEN versetzt wird und in einem zweiten Schritt Ameisensäure hinzugesetzt wird.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (III) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Verbindung der Formel (II) in einem ersten Schritt mit der Aminbase und Ruthenium-p-Cumol-R,R-TsDPEN bei einer Temperatur von 0°C bis 40°C, bevorzugt 20°C, versetzt wird und in einem zweiten Schritt Ameisensäure bei einer Temperatur von -5°C bis 10°C, bevorzugt 0°C bis 5°C, hinzugesetzt wird.
- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (III) wie vorhergehend beschrieben, wobei nach Hinzugabe der Ameisensäure bei einer Temperatur von 20°C bis 50°C, bevorzugt 40°C, wird bis zum vollständigen Umsatz gerührt wird.

Beispiel 4

Verfahrensschritt 4



15

- Verfahrensschritt 4 (Schema 2) beschreibt die Herstellung von (5S)-5-([2-(4-Cyanphenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril der Formel (VIII). Hierfür wird bevorzugt unter Ausschluss von Wasser, besonders bevorzugt unter einer Schutzgasatmosphäre, wie
- 20 beispielsweise unter Argon-Begasung, eine Lösung von (5R)-5-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril (III) in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst. Geeignete Lösungsmittel sind solche, die bei den Reaktionstemperaturen flüssig sind, beispielsweise THF oder DCM, bevorzugt wird DCM verwendet.
 - Der Lösung wird eine geeignete Base hinzugesetzt. Als Basen eignen sich sterisch gehinderte sekundäre Amine oder 2,6-disubstituierte Pyridine, wie beispielsweise 2,6-Lutidin oder 2,6-di-tert.-Butylpyridin.
 - 25 sterisch gehinderte sekundäre Amine eignen sich beispielsweise Diisopropylamin, 2,5-Dimethylpiperidin oder 2,2,5,5-Tetramethylpiperidin. Überraschenderweise lassen sich mit diesen Verbindungen bessere Ausbeuten im Vergleich zu sterisch ungehinderten oder tertiären Aminen erzielen. Insbesondere überraschend war, dass die vorteilhaftesten Ausbeuten durch den Einsatz von

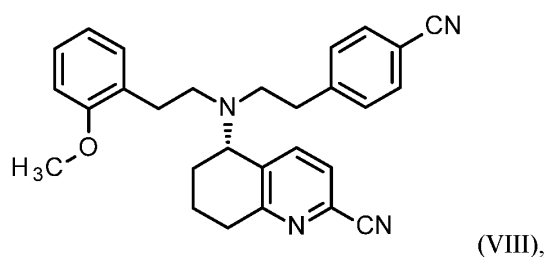
-14-

Diisopropylamin, bevorzugt im molaren Überschuss bezogen auf die Verbindung der Formel (III), erhalten werden. Diisopropylamin stellt als sekundäres Amin eine ungewöhnliche Base für diesen Reaktionstyp dar. Die Reaktionsmischung wird auf eine Temperatur zwischen -90°C und -50°C, bevorzugt -78°C und -65°C gekühlt. Unter Beibehaltung dieses Temperaturbereichs wird 4-(2-{[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril der Formel (VII) bevorzugt in einem molaren Verhältnis von 1:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (III) hinzugegeben und gerührt.

Die Verbindung der Formel (VIII) wird bevorzugt nach einer wässrigen Aufarbeitung und anschließender Kristallisation isoliert. Als wässrige Aufarbeitung eignen sich dem Fachmann bekannte Extraktionen, die dazu geeignet sind, Nebenprodukte abzutrennen. Beispielsweise und bevorzugt kann das Reaktionsgemisch nach vollständiger Umsetzung mit einer geeigneten Säure, bevorzugt Oxalsäure oder Phosphorsäure, besonders bevorzugt Oxalsäure, versetzt und auf eine Temperatur von -10 bis 15°C, bevorzugt 0 bis 5°C eingestellt werden. Es wird mit Kieselgur versetzt und gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und verworfen, die flüssige organische Phase mit Wasser gewaschen und mit einer Base, bevorzugt Ammoniaklösung, besonders bevorzugt 27 %-ige Ammoniaklösung auf einen pH-Wert von 7,5 bis 9, bevorzugt 8, eingestellt. Die organische Phase wird isoliert und bevorzugt unter reduziertem atmosphärischem Druck zu einem Öl eingeeengt.

Zur Kristallisation der Verbindung der Formel (VIII) wird das Öl in Ethanol gelöst. Bei einer Temperatur von 50°C oder weniger, bevorzugt 40°C oder weniger, besonders bevorzugt 40°C kristallisiert der Verbindung der Formel (VIII), bevorzugt nach Animpfen, aus. Der Feststoff wird isoliert und nach dem Fachmann bekannten Methoden getrocknet, bevorzugt unter reduziertem atmosphärischem Druck, bei einer Temperatur von 25°C und im Stickstoffstrom.

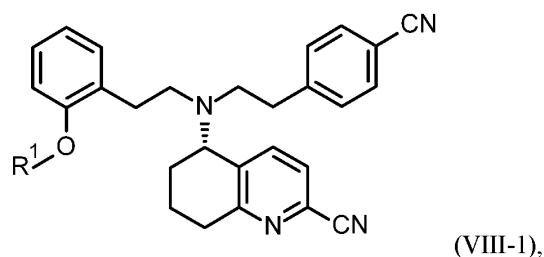
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (VIII)



sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (VIII-1)

-15-

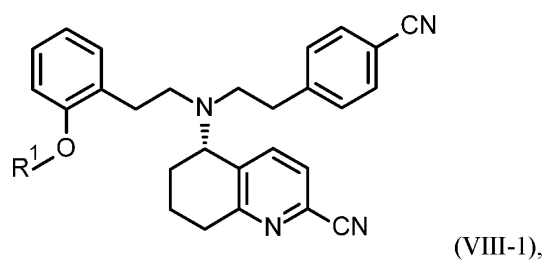


wobei

R^1 C₁-C₄-Alkyl bedeutet,

5 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

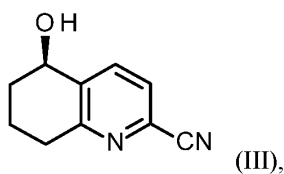
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII-1)



10 wobei

R^1 C₁-C₄-Alkyl bedeutet,

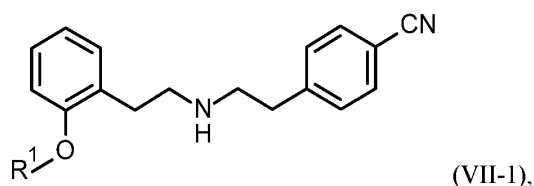
dadurch gekennzeichnet, dass bei einer Temperatur von -90°C bis -50°C in einem ersten Schritt zur Verbindung der Formel (III)



15

unter Anwesenheit einer Base, ausgewählt aus einer Liste umfassend sterisch gehinderte sekundäre Amine und 2,6-disubstituierten Pyridinen und Trifluormethansulfonsäureanhydrid gegeben wird und in einem zweiten Schritt mit der Verbindung der Formel (VII-1),

-16-



wobei

R^1 C₁-C₄-Alkyl bedeutet,

5 umgesetzt wird.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet „C₁-C₄-Alkyl“ einen geradkettigen oder verzweigten, monovalenten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung
10 der Formel (VIII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei R^1 Methyl ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Reaktion bei einer Temperatur von -78°C bis -65°C stattfindet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung
15 der Formel (VIII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei das sterisch gehinderte sekundäre Amin ausgewählt ist aus einer Liste umfassend Diisopropylamin, 2,5-Dimethylpiperidin und 2,2,5,5-Tetramethylpiperidin.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII-1), wobei die Base Diisopropylamin ist.

20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII-1), wobei die Temperatur -78°C bis -65°C, bevorzugt -76°C, beträgt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII-1), wobei die Verbindung der Formel (III) gelöst in Tetrahydrofuran oder Dichlormethan, bevorzugt Dichlormethan, vorliegt.

25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Base im molaren Überschuss, bevorzugt im Verhältnis 3:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (III) vorliegt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei Trifluormethansulfonsäureanhydrid im molaren Überschuss, bevorzugt im Verhältnis 1,5:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (III), hinzugegeben wird.

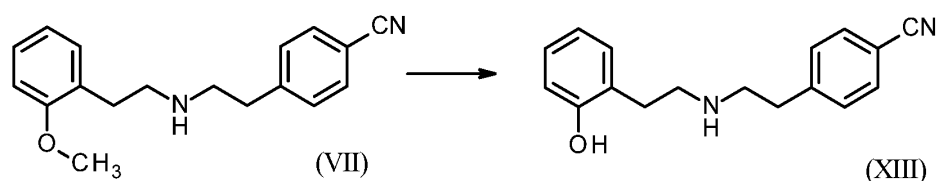
- 5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Verbindung der Formel (VII-1) in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 1,1:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (III) eingesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei das Verfahren unter Ausschluss von Wasser,
10 bevorzugt unter einer Schutzgasatmosphäre, besonders bevorzugt unter Argon-Begasung stattfindet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Temperatur bevorzugt das Verfahren unter Ausschluss von Wasser, bevorzugt unter einer Schutzgasatmosphäre, besonders bevorzugt unter Argon-Begasung stattfindet.

15 Beispiel 5

Verfahrensschritt 5



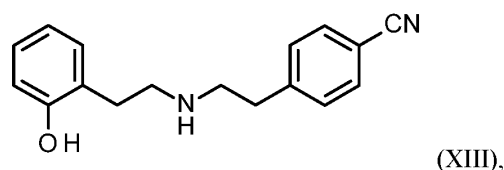
- Zur Herstellung von 4-(2-([2-(2-Hydroxyphenyl)ethyl]amino)ethyl)benzonitril der Formel (XIII) in
20 Verfahrensschritt 5 (Schema 3) wird zunächst Aluminiumchlorid mit einem geeigneten Alkylthiol, bevorzugt n-Dodecanthiol (Dodecylmercaptan), bevorzugt in einem molaren Verhältnis zwischen 1:1 und 1:3, besonders bevorzugt 1:1,8 bis zur Lösung gerührt. Bei einer Temperatur von 0 bis 40°C, bevorzugt
10 bis 20°C wird 4-(2-([2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]amino)ethyl)benzonitril der Formel (VII) hinzugefügt und bevorzugt mehrere Stunden bei einer Temperatur von 30 bis 50°C, besonders bevorzugt
25 40°C, gerührt.

Überraschend zeigte sich, dass die Herstellung unter Zuhilfenahme von Aluminiumchlorid vorteilhaft ist, da die Verbindung der Formel (XIII) in geeigneten Lösemitteln, wie beispielsweise DCM oder Toluol, als Aluminium-Komplex (Al-Komplex) unlöslich ist und ausfällt. Die Löslichkeit des Al-Komplexes ist abhängig vom Lösungsmittel, so ist dieser in THF löslich. Dieser unvorhersehbare Umstand kann

vorteilhaft für die Reinigung des Reaktionsgemisches verwendet werden, indem das entstandene Reaktionsprodukt als unlöslicher Al-Komplex isoliert und mit geeigneten Lösungsmitteln, bevorzugt DCM oder Toluol, besonders bevorzugt DCM, gewaschen wird. Anschließend kann der Komplex in einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt THF, in Lösung gebracht und die Verbindung der Formel (XIII) durch Zugabe eines Tartrats, bevorzugt Kalium-Natriumtartratlösung im molaren Überschuss bezogen auf die Verbindung der Formel (VII), aus dem Komplex freigesetzt. Die Freisetzung aus dem Komplex durch Zugabe eines Tartrats kann mehrfach wiederholt werden.

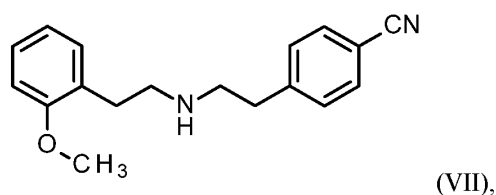
Die Verbindung der Formel (XIII) wird bevorzugt nach einer wässrig-basischen Aufarbeitung isoliert. Als wässrig-basische Aufarbeitung eignen sich dem Fachmann bekannte Extraktionen, die dazu geeignet sind, Nebenprodukte abzutrennen. Beispielsweise wird hierfür das Lösemittel auf DCM gewechselt, wässrige Ammoniaklösung, bevorzugt 27 %-ige Ammoniaklösung, hinzugegeben, mit Wasser gewaschen und die organische Phase zu einem Öl eingeeengt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (XIII)



sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIII), dadurch gekennzeichnet, dass in einem ersten Schritt Aluminiumchlorid mit einem geeigneten Alkylthiol gemischt wird und in einem zweiten Schritt mit der Verbindung der Formel (VII)



in dem Lösungsmittel Dichlormethan oder Toluol umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIII) wie vorhergehend beschrieben, wobei das geeignete Alkylthiol *n*-Dodecanthiol ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIII) wie vorhergehend beschrieben, wobei das Lösungsmittel Toluol und/oder Dichlormethan, bevorzugt Dichlormethan ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIII) wie vorhergehend beschrieben, wobei das geeignete Alkylthiol in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 1:3 bezogen auf die Verbindung der Formel (VII), besonders bevorzugt in einem molaren Verhältnis von 1:1,8 bezogen auf die Verbindung der Formel (VII) hinzugegeben wird.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIII) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Verbindung der Formel (VII) bei einer Temperatur von 0°C bis 40°C, bevorzugt 10°C bis 20°C, hinzugegeben wird.

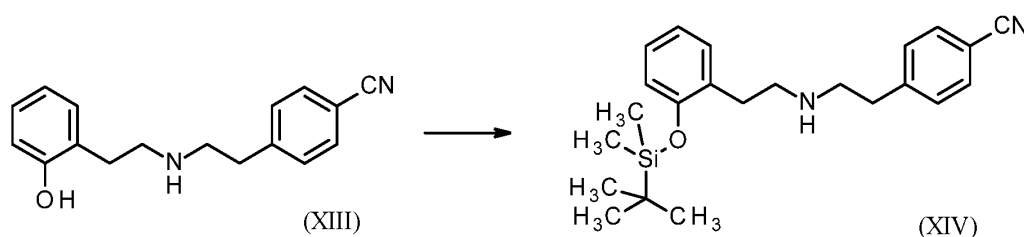
- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIII) wie vorhergehend beschrieben, wobei im zweiten Schritt bei einer Temperatur von 30°C
10 bis 50°C, besonders bevorzugt 40°C, umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIII) wie vorhergehend beschrieben, wobei die entstandene unlösliche Verbindung der Formel (XIII) isoliert wird, in Tetrahydrofuran gelöst wird und eine Tartratlösung hinzugegeben wird.

15 Beispiel 6

Verfahrensschritte 6A und 6B beschreiben die Herstellung von 4-(2-{[2-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril der Formel (XIV).

Verfahrensschritt 6A:



- 20 Zur Herstellung von 4-(2-{[2-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril der Formel (XIV) nach Verfahrensschritt 6A (Schema 3) wird 4-(2-{[2-(2-Hydroxyphenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril der Formel (XIII) in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise einem Ether oder einem Halogenkohlenwasserstoff, bevorzugt DCM, gelöst. Bei einer
25 Temperatur von 0°C bis 40°C, bevorzugt 20°C bis 35°C wird die Hydroxyl-Gruppe der Verbindung der Formel (XIII) mit einer Silyl-Schutzgruppe geschützt. Als Silyl-Schutzgruppen können dem Fachmann bekannte Silyl-Schutzgruppen, beispielsweise Trimethylsilyl (TMS), Triethylsilyl (TES),

-20-

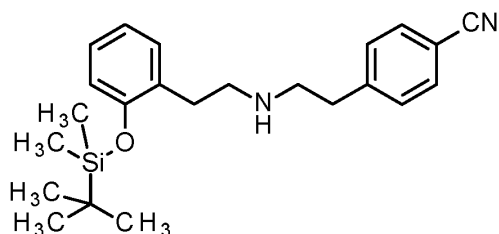
Triisopropylsilyl (TIPS), *tert.*-Butyldiphenylsilyl (TBDPS) oder *tert.*-Butyldimethylsilyl (TBDMS) verwendet werden, bevorzugt wird *tert.*-Butyldimethylsilyl (TBDMS) verwendet. Dafür wird die Verbindung der Formel (XIII) mit einem entsprechenden Silylchlorid, bevorzugt *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid, in Anwesenheit einer Aminbase, bevorzugt Imidazol, bei einer Temperatur von 0°C bis 40°C, bevorzugt 20°C bis 35°C, bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Die Aminbase liegt im molaren Verhältnis 1:1 oder im Überschuss bezogen auf die Verbindung der Formel (XIII), bevorzugt im 1,5-fach molaren Überschuss, vor.

Vor dem Einengen kann die Reaktionsmischung durch eine dem Fachmann bekannte wässrige basische Aufreinigung aufgereinigt werden. Hierfür wird beispielsweise eine wässrige Kaliumcarbonatlösung zum Reaktionsgemisch gegeben, die organische Phase mehrfach mit Wasser gewaschen und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet.

Eine alternative und bevorzugte Aufreinigung kann erreicht werden, indem die Verbindung der Formel (XIV) als Oxalsäure-Salz gefällt wird. Hierfür wird nach Waschen des Reaktionsgemisches mit Wasser das Lösungsmittel der organischen Phase auf Methanol gewechselt und auf eine Temperatur von 40°C bis 80°C, bevorzugt 65°C, erhitzt. Nach Zugabe von Oxalsäure im Überschuss bezogen auf die Verbindung der Formel (XIV), wird bei einer Temperatur von 40°C bis 65°C, bevorzugt 50°C bis 55°C, gerührt und anschließend auf eine Temperatur von 0°C bis 20°C, bevorzugt 5°C bis 10°C, gekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abgetrennt und in einem Gemisch von Wasser und einem inerten Lösungsmittel, welches eine Phasentrennung mit Wasser zeigt, beispielsweise DCM, Toluol oder einem Ether, bevorzugt DCM, suspendiert und gerührt. Nach Einstellung des pH-Wertes auf 10,5 bis 12,5 mittels einer geeigneten Base, beispielsweise und bevorzugt Natronlauge, werden die Phasen getrennt und die organische Phase eingengt.

Zum Einengen wird bei einer Temperatur von 25°C bis 70°C, bevorzugt 30°C bis 50°C, besonders bevorzugt 35 °C, bevorzugt bei reduziertem atmosphärischem Druck eingengt und die Verbindung der Formel (XIV) als Öl erhalten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (XIV)

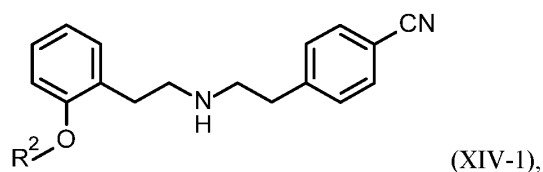


(XIV),

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

-21-

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (XIV-1)

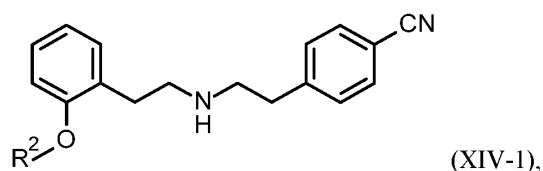


wobei

5 R^2 eine Silyl-Schutzgruppe bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1)

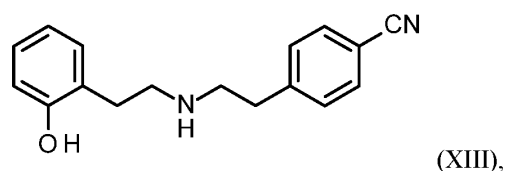


10

wobei

R^2 eine Silyl-Schutzgruppe bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (XIII)



15

in Anwesenheit einer Aminbase mit dem entsprechenden Silylchlorid umgesetzt wird.

Im Rahmend der vorliegenden Erfindung ist eine „Silyl-Schutzgruppe“ eine dem Fachmann bekannte Silyl-Schutzgruppe, die dazu geeignet sind eine reaktive funktionelle Gruppe durch eine Silicium-organische Verbindung in eine unreaktive Form zu überführen. Vorzugsweise werden Trimethylsilyl (TMS), Triethylsilyl (TES), Triisopropylsilyl (TIPS), *tert.*-Butyldiphenylsilyl (TBDPS) oder *tert.*-Butyldimethylsilyl (TBDMS), besonders bevorzugt *tert.*-Butyldimethylsilyl (TBDMS), verwendet.

20

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist das entsprechende Silylchlorid jenes Silylchlorid, welches zur Herstellung der jeweiligen Silyl-Schutzgruppe verwendet wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1), wobei die Aminbase Imidazol ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1), wobei R^2 ausgewählt ist aus einer Gruppe umfassend Trimethylsilyl, Triethylsilyl, 5 Triisopropylsilyl, *tert.*-Butyldiphenylsilyl und *tert.*-Butyldimethylsilyl.

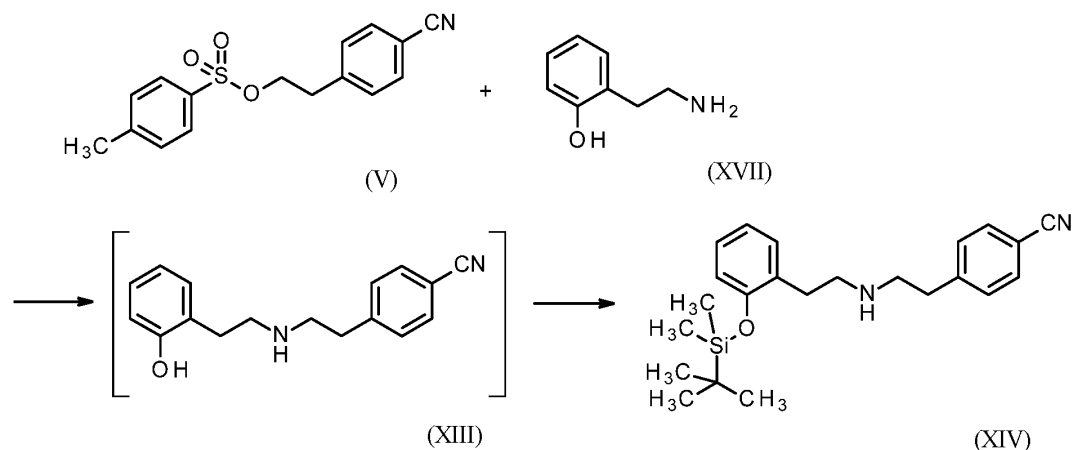
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1), wobei R^2 *tert.*-Butyldimethylsilyl ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1), wobei das entsprechende Silylchlorid ausgewählt ist aus einer Gruppe umfassend 10 Trimethylsilylchlorid, Triethylsilylchlorid, Triisopropylsilylchlorid, *tert.*-Butyldiphenylsilylchlorid und *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1), wobei das entsprechende Silylchlorid *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung 15 der Formel (XIV-1), wobei die Aminbase in einem molaren Verhältnis von 1,5:1 oder im Überschuss bezogen auf die Verbindung der Formel (XIII) vorliegt.

Verfahrensschritt 6B:



20 Alternativ kann die Verbindung der Formel (XIV) in Verfahrensschritt 6B (Schema 4) aus 2-(4-Cyanphenyl)ethyl-4-methylbenzensulfonat der Formel (V) und 2-(2-Aminoethyl)phenol der Formel (XVII) hergestellt werden. Hierfür wird die Verbindung der Formel (V) in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise einem Ether, bevorzugt DCM oder THF, besonders bevorzugt THF, gelöst

und 2-(2-Aminoethyl)phenol der Formel (XVII), bevorzugt in einem Verhältnis von 2:1 oder höher bezogen auf die Verbindung der Formel (V) und Triethylamin, bevorzugt in einem Verhältnis von 3:1 oder höher bezogen auf die Verbindung der Formel (V), hinzugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird für mehrere Stunden, bevorzugt 20 bis 60 Stunden, besonders bevorzugt 46 Stunden erhitzt, bevorzugt bei einer Temperatur, die der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches entspricht. Wenn als Lösungsmittel nicht DCM eingesetzt worden ist, wird das Lösungsmittel bevorzugt auf DCM gewechselt. Das kann beispielsweise durch Entfernen des ursprünglichen Lösemittels unter Vakuum und einer Temperatur von 60°C oder weniger geschehen und anschließender Hinzugabe von DCM erfolgen. Die Lösung kann anschließend durch bekannte Methoden gewaschen werden, beispielsweise und bevorzugt durch einfaches oder mehrfaches Waschen mit Natriumbicarbonat und optional weiter aufkonzentriert werden, beispielsweise und bevorzugt bei Temperaturen von 45°C oder weniger.

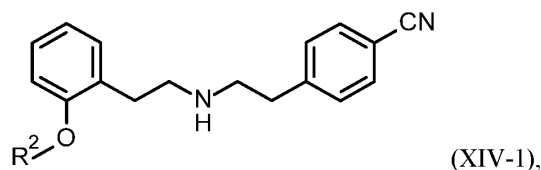
Zur resultierenden Lösung wird Imidazol, bevorzugt in einem Verhältnis von 2:1 bis 5:1, bevorzugt 3:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (V), gegeben und bevorzugt bei einer Temperatur von 20 bis 35°C, besonders bevorzugt Siedetemperatur, bis zur vollständigen Umsetzung gerührt.

Anschließend kann eine dem Fachmann bekannte wässrige basische Aufreinigung erfolgen. Bevorzugt wird dafür folgendes Verfahren vorgesehen: Die Reaktionsmischung wird einfach oder mehrfach mit Wasser gewaschen und das Lösemittel wird auf Methanol gewechselt. Bei einer Temperatur von 40 bis 70°C, bevorzugt 50 bis 55°C wird Oxalsäure hinzugegeben und gerührt. Nach Abkühlen auf eine Temperatur von 0 bis 20°C, bevorzugt 5 bis 10°C wird der Feststoff isoliert und mit Methanol gewaschen. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus DCM oder Toluol und Wasser, bevorzugt DCM und Wasser, bevorzugt in einem Volumenverhältnis von 1:1, suspendiert und bei einer Temperatur von 15 bis 40°C, bevorzugt 25 bis 35°C mit einer konzentrierten Base, bevorzugt Natronlauge, besonders bevorzugt 45%ige Natronlauge, versetzt und ein pH-Wert zwischen 10,5 und 12,5 erreicht. Nach Zugabe von Wasser wurde die organische Phase isoliert und bevorzugt unter reduziertem atmosphärischem Druck konzentriert. Die Verbindung der Formel (XIV) wird als Öl erhalten.

Ein Vorteil dieses Verfahrens ist es, dass die Alkylierung des 2-(2-Aminoethyl)phenols der Formel (V) ohne vorheriges Schützen der Hydroxyfunktion des Phenols (die unter basischen Bedingungen Alkylierungsreaktionen eingehen kann) das gewünschte Monoalkylierungsprodukt des primären Amins erhalten wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1)

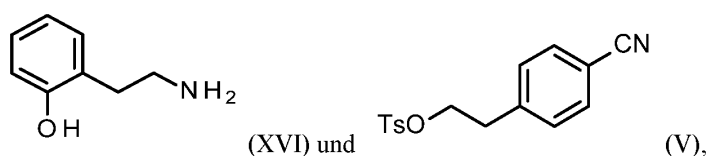
-24-



wobei

R^2 eine Silyl-Schutzgruppe bedeutet,

- 5 dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formeln (XVI) und (V),



- 10 in einem ersten Schritt in Anwesenheit einer Aminbase, beispielsweise Triethylamin, gekoppelt werden und das Reaktionsprodukt in einem zweiten Schritt ebenfalls in Anwesenheit einer Aminbase mit dem entsprechenden Silylchlorid umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Aminbase im ersten Schritt Triethylamin ist.

- 15 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei der erste Schritt in einem geeigneten Ether als Lösungsmittel stattfindet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei der geeignete Ether Dichlormethan oder Tetrahydrofuran ist.

- 20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Verbindung der Formel (XVI) in einem Verhältnis von 2:1 oder höher bezogen auf die Verbindung der Formel (V) eingesetzt wird.

- 25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei Triethylamin in einem Verhältnis von 3:1 oder höher bezogen auf die Verbindung der Formel (V) eingesetzt wird.

-25-

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Umsetzung im ersten Schritt für mehrere Stunden, bevorzugt 20 bis 60 Stunden, besonders bevorzugt 46 Stunden bei Siedetemperatur erfolgt.

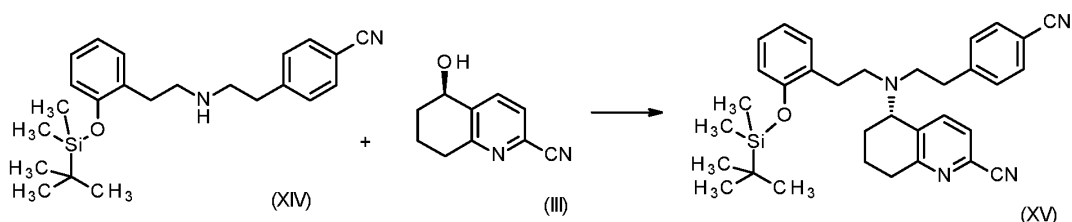
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Aminbase im zweiten Schritt Imidazol ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Aminbase im zweiten Schritt in einem Verhältnis von 2:1 bis 5:1, bevorzugt 3:1, bezogen auf die Verbindung der Formel (V) eingesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XIV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei der zweite Schritt bei einer Temperatur von 20°C bis 35°C stattfindet.

Beispiel 7

Verfahrensschritt 7



- 15 Zur Herstellung von (5S)-5-{[2-(2-{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)ethyl][2-(4-cyanophenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril der Formel (XV) in Verfahrensschritt 7 (Schema 3) wird (5R)-5-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril der Formel (III) zu einem geeigneten Lösungsmittel gegeben. Geeignete Lösungsmittel sind solche, die bei den Reaktionstemperaturen flüssig sind, beispielsweise THF oder DCM, bevorzugt wird DCM verwendet. Der
- 20 Lösung wird eine geeignete Base hinzugesetzt. Als Basen eignen sich sterisch gehinderte sekundäre Amine oder 2,6-disubstituierte Pyridine. Als sterisch gehinderte sekundäre Amine eignen sich beispielsweise Diisopropylamin, 2,5-Dimethylpiperidin oder 2,2,5,5-Tetramethylpiperidin, bevorzugt Diisopropylamin. Besonders bevorzugt wird ein Überschuss an Diisopropylamin, ganz besonders bevorzugt 3 eq. Diisopropylamin bezogen auf die Verbindung der Formel (X), hinzugegeben.
- 25 Überraschenderweise lassen sich mit diesen Verbindungen bessere Ausbeuten im Vergleich zu sterisch ungehinderten oder tertiären Aminen erzielen. Insbesondere überraschend war, dass die vorteilhaftesten Ausbeuten durch den Einsatz von Diisopropylamin erzielt werden.

-26-

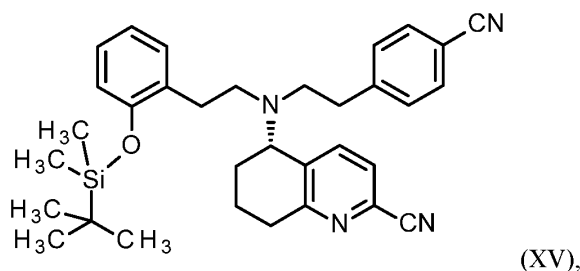
Die Reaktionsmischung wird auf eine Temperatur zwischen -90°C und -50°C, bevorzugt -78°C und -65°C gekühlt und Trifluormethansulfonsäureanhydrid, bevorzugt im Überschuss, besonders bevorzugt 1,5 eq. bezogen auf die Verbindung der Formel (III), hinzugegeben und gerührt. Unter Beibehaltung des genannten Temperaturbereichs wird 4-(2-{[2-(2-{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril der Formel (XIV) bevorzugt in äquimolaren Mengen bezogen auf die Verbindung der Formel (III), besonders bevorzugt 1,0 eq. bis 1,1 eq. bezogen auf die Verbindung der Formel (III) gelöst in DCM hinzugegeben und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf eine Temperatur von 10°C bis 30°C, bevorzugt 20°C erwärmt.

- 10 Vor dem Einengen kann die Reaktionsmischung durch eine dem Fachmann bekannte wässrige saure Aufreinigung aufgereinigt werden. Dazu wird das Reaktionsgemisch mit einer Mineralsäure, bevorzugt Phosphorsäure oder Salzsäure, besonders bevorzugt Salzsäure, angesäuert, optional mit Wasser gewaschen und die organische Phase isoliert.

- Zum Einengen wird bei einer Temperatur von 30°C bis 80°C, bevorzugt 30°C bis 60°C, besonders
15 bevorzugt 40 °C, bevorzugt bei reduziertem atmosphärischem Druck eingengt und die Verbindung der Formel (XV) als Öl erhalten.

- Optional kann das erhaltene Öl über Kieselgel filtriert werden. Dazu wird das Öl in einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt DCM, gelöst, über Kieselgel filtriert und mit einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt ein Lösungsmittelgemisch aus Ethylacetat und n-Hexan in einem Verhältnis von 1:2
20 (Ethylacetat : n-Hexan) eluiert. Anschließend wird die Produktlösung erneut unter den oben beschriebenen Bedingungen eingengt.

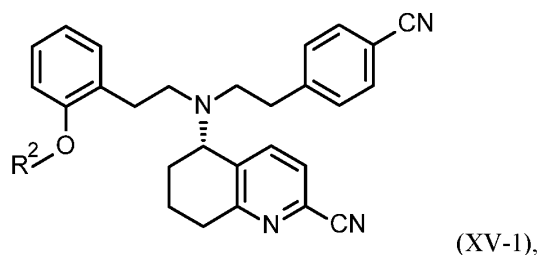
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (XV)



- 25 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (XV-1)

-27-

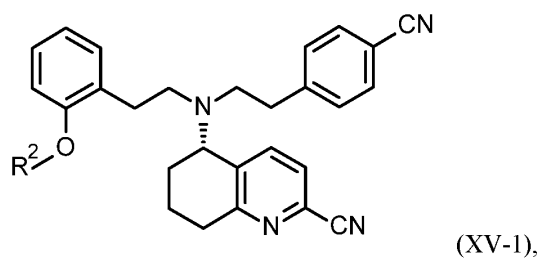


wobei

R^2 eine Silyl-Schutzgruppe bedeutet,

5 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

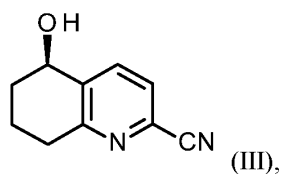
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XV-1)



10 wobei

R^2 eine Silyl-Schutzgruppe bedeutet,

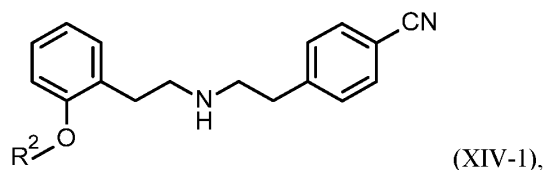
dadurch gekennzeichnet, dass bei einer Temperatur von -90°C bis -50°C in einem ersten Schritt zur Verbindung der Formel (III),



15

unter Anwesenheit einer Base, ausgewählt aus einer Liste bestehend aus sterisch gehinderten sekundären Aminen und 2,6-disubstituierten Pyridinen und Trifluormethansulfonsäureanhydrid gegeben wird und in einem zweiten Schritt mit der Verbindung der Formel (XVI-1),

-28-



wobei

R^2 eine Silyl-Schutzgruppe bedeutet,

umgesetzt wird.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei das sterisch gehinderte sekundäre Amin ausgewählt ist aus einer Liste umfassend Diisopropylamin, 2,5-Dimethylpiperidin und 2,2,5,5-Tetramethylpiperidin.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung
10 der Formel (XV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Base Diisopropylamin ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Temperatur -78°C bis -65°C , bevorzugt -76°C , beträgt.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung
15 der Formel (XV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Verbindung der Formel (III) gelöst in Tetrahydrofuran oder Dichlormethan, bevorzugt Dichlormethan, vorliegt.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei Trifluormethansulfonsäureanhydrid im molaren Überschuss, bevorzugt im Verhältnis 1,5:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (III), hinzugegeben
20 wird

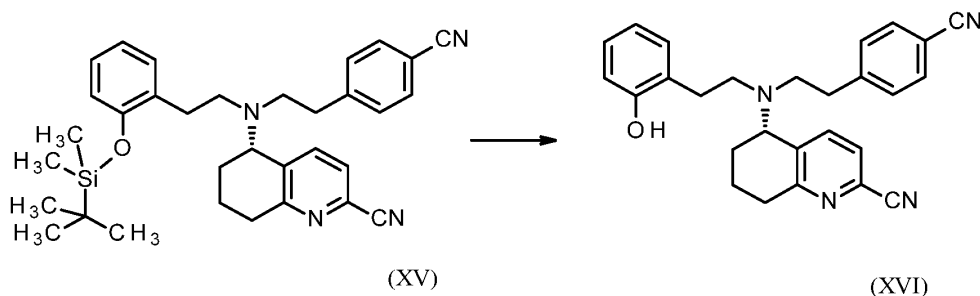
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Base im molaren Überschuss, bevorzugt im Verhältnis 3:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (III) vorliegt.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung
25 der Formel (XV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Verbindung der Formel (XIV-1) in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 1,1:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (III) eingesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XV-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei das Verfahren unter Ausschluss von Wasser, bevorzugt unter einer Schutzgasatmosphäre, besonders bevorzugt unter Argon-Begasung stattfindet.

Beispiel 8

5 Verfahrensschritt 8

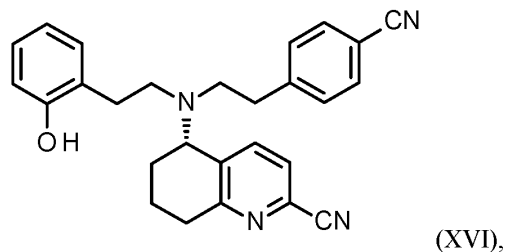


Zur Herstellung von 5S)-5-{[2-(4-Cyanphenyl)ethyl][2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril der Formel (XVI) in Verfahrensschritt 8 (Schema 3) wird (5S)-5-{[2-(2-
 10 {tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)ethyl][2-(4-cyanphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril der Formel (XV) in einem geeigneten Alkohol, bevorzugt Methanol, mit Salzsäure hoher Konzentration, bevorzugt 37%ige oder 25%ige Salzsäure, versetzt, bis zum vollständigen Umsatz bei einer Temperatur von 10°C bis 40°C, bevorzugt 25°C, gerührt.

Nach Neutralisation mit wässriger Ammoniaklösung, bevorzugt 30-%ige Ammoniak-Lösung, kann die Verbindung der Formel (VI) als Feststoff extrahiert werden. Bevorzugt kann dieser Feststoff in einem
 15 Gemisch aus Wasser und Dichlormethan gerührt werden, die organische Phase mit Wasser gewaschen und eingeeengt werden.

Der erhaltene Feststoff kann weiterhin in einem Gemisch aus Methanol und Wasser unter Rückflusstemperatur gelöst werden und durch Abkühlen auf Raumtemperatur überraschenderweise ohne Zusatz von chiralen Reagenzien mit einer höheren Enantiomerenreinheit erhalten werden. Dies ist
 20 besonders vorteilhaft für die Herstellung von enantiomerenreinem Wirkstoff.

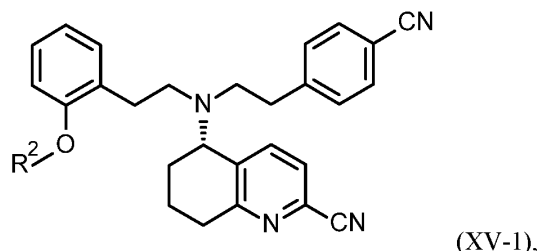
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (XVI)



-30-

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XVI), dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (XV-1),



(XV-1),

5 wobei

R² eine Silyl-Schutzgruppe bedeutet,

mit einer Mineralsäure umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XVI) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Mineralsäure Salzsäure, bevorzugt 25%-ige
10 Salzsäure, ist.

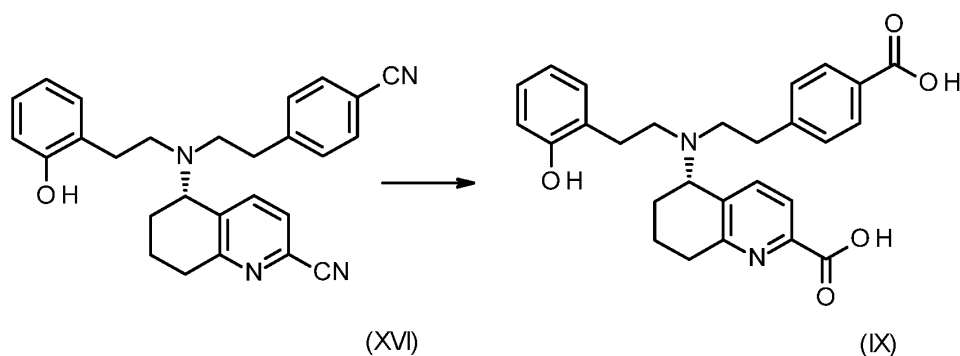
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XVI) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Umsetzung bei einer Temperatur von 10°C bis 40°C, bevorzugt 25°C stattfindet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung
15 der Formel (XVI) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Umsetzung in Methanol stattfindet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XVI) wie vorhergehend beschrieben, wobei nach der Umsetzung mit Ammoniaklösung, bevorzugt 30-%iger Ammoniak-Lösung, versetzt wird und die Verbindung der Formel (VI) als Feststoff extrahiert wird.

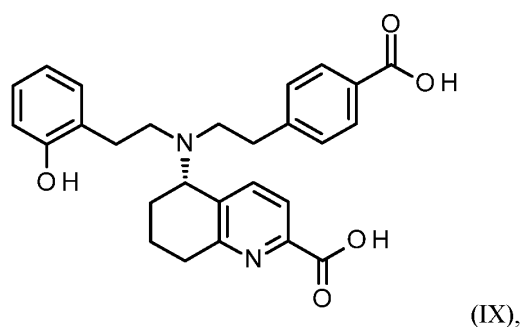
Beispiel 9

Verfahrensschritt 9A:



- Zur Herstellung von (5S)-5-{[2-(4-Carboxyphenyl)ethyl][2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure der Formel (IX) in Verfahrensschritt 9A (Schema 3) wird (5S)-5-{[2-(4-Cyanphenyl)ethyl][2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril der Formel (XVI) in Salzsäure hoher Konzentration, bevorzugt 25%ige Salzsäure, suspendiert und bis zum vollständigen Umsatz bei einer Temperatur von 90°C bis 110°C, bevorzugt 103°C, gerührt. Das Reaktionsprodukt kann direkt in die nächste Stufe eingesetzt werden.
- Alternativ wird das Reaktionsprodukt zunächst auf eine Temperatur von 15°C bis 50°C, bevorzugt 40°C, abgekühlt, die Suspension filtriert und das Filtrat zum Einsatz in die nächste Stufe verwendet.

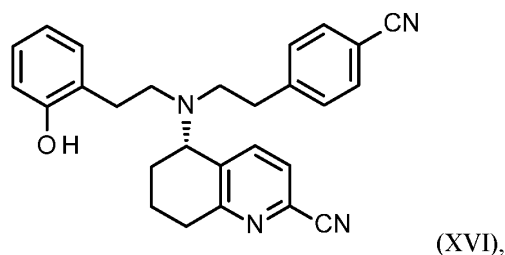
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (IX)



sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (IX), dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (XVI),

-32-

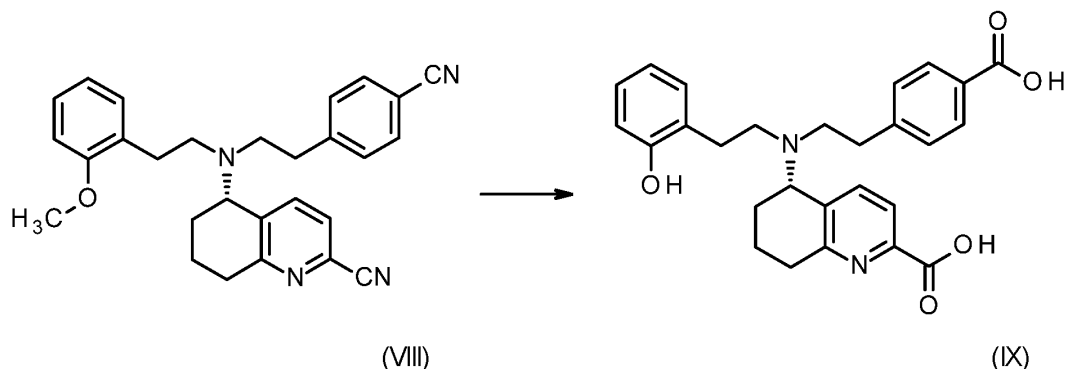


mit einer Mineralsäure, umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (IX) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Mineralsäure Salzsäure, bevorzugt 25%-ige Salzsäure, ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (IX) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Umsetzung bei einer Temperatur von 90°C bis 110°C, bevorzugt 103°C, stattfindet.

Verfahrensschritt 9B:

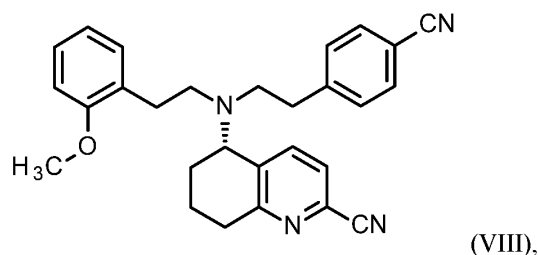


In einem alternativen Verfahrensschritt 9B (Schema 2) kann die Verbindung der Formel (IX) aus (5S)-5-([2-(4-Cyanphenyl)ethyl][2-(2-methoxyphenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril der Formel (VIII) hergestellt werden. Dazu wird die Verbindung der Formel (VIII) mit Bromwasserstoffsäure in hoher Konzentration, bevorzugt 48%ige Bromwasserstoffsäure, suspendiert und bis zum vollständigen Umsatz bei einer Temperatur von 90°C bis 110°C, bevorzugt 108°C, gerührt. Anschließend wird das Reaktionsprodukt zunächst auf eine Temperatur von 15°C bis 40°C, bevorzugt 25°C, abgekühlt, mit DCM gewaschen und die wässrige Phase zum Einsatz in die nächste Stufe verwendet.

-33-

Beim Verfahren 9B entsteht giftiges Methylbromid, daher müssen die bei der Reaktion entstehenden Gase müssen durch einen Gaswäscher aufgefangen werden. Zudem hat die als Edukt eingesetzte Bromwasserstoffsäure stark korrosive Eigenschaften.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (IX) dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (VIII),

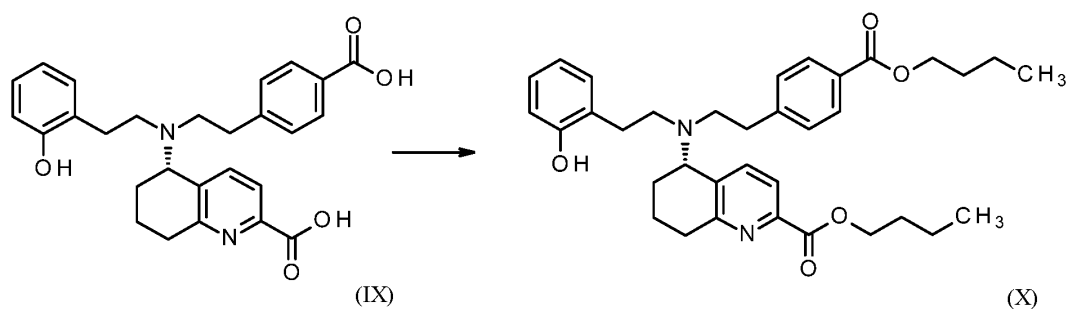


mit Bromwasserstoffsäure bei einer Temperatur von 90°C bis 110°C umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (IX) wie vorhergehend beschrieben, wobei 48%-ige Bromwasserstoffsäure verwendet wird.

- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (IX) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Umsetzung bei einer Temperatur von 108°C stattfindet.

Beispiel 10



- 15 Verfahrensschritt 10A:

Zur Herstellung von Butyl-(5S)-5-({2-[4-(butoxycarbonyl)phenyl]ethyl}[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carboxylat der Formel (X) in Verfahrensschritt 10A (Schemata 2 und 3) wird (5S)-5-{{2-[4-Carboxyphenyl]ethyl}[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure der Formel (IX) in einer Mineralsäure, bevorzugt Salzsäure, und einem geeigneten Alkohol beispielsweise Butanol, bevorzugt n-Butanol als Lösungsmittel, zum Sieden

erhitzt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Etwaige wässrige Anteile an Lösungsmittel, die beispielsweise durch die Vorstufe enthalten sind und bei der Reaktion entstehen, werden entfernt. Dies kann beispielsweise durch Destillation unter kontinuierlicher Zugabe des organischen Lösungsmittels bis zum Erreichen der Siedetemperatur des organischen Lösungsmittels erfolgen. Die beschriebenen Schritte
5 erfolgen vorzugsweise unter reduziertem atmosphärischem Druck. Anschließend wird auf eine Temperatur von 10°C bis 30°C, bevorzugt 22°C, abgekühlt und eine wässrige basische Aufreinigung durchgeführt. Optional wird nach dem Abkühlen filtriert und die wässrige basische Aufreinigung mit dem Filtrat durchgeführt.

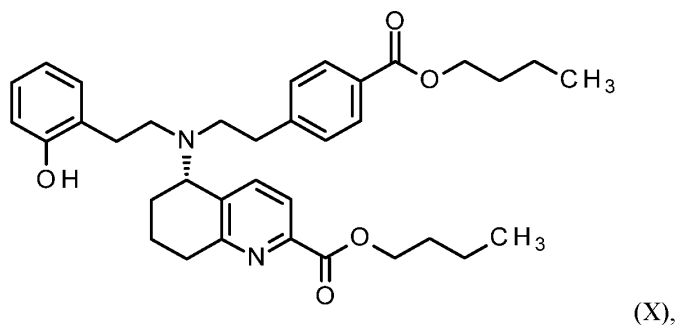
Wässrige basische Aufreinigungen sind dem Fachmann bekannt, vorzugsweise wird für die wässrige
10 basische Aufreinigung Ethylacetat und eine wässrige Base, bevorzugt Ammoniaklösung oder Kaliumcarbonat und Wasser, hinzugegeben, gerührt, die wässrige Phase abgetrennt und verworfen. Bevorzugt wird in einem zweiten Schritt Wasser und Natriumchlorid zur verbliebenen organischen Phase hinzugegeben, gerührt, die wässrige Phase abgetrennt und verworfen. Bevorzugt wird in einem dritten
15 Schritt Wasser zur verbliebenen organischen Phase hinzugegeben, gerührt, die wässrige Phase abgetrennt und verworfen. In einem letzten Schritt wird die verbliebene organische Phase bei einer Temperatur von 30°C bis 80°C, bevorzugt 40°C bis 70°C, besonders bevorzugt 55°C, bevorzugt bei reduziertem atmosphärischen Druck eingeeengt und die Verbindung der Formel (X) als Öl erhalten.

Optional wird das erhaltene Öl in DCM und Methanol gelöst, mit Kieselgel filtriert und das erhaltene Filtrat erneut unter den oben beschriebenen Bedingungen zu einem Öl eingeeengt.

20 Ein Vorteil dieses Verfahrens ist, dass vorhandenes oder bei der Reaktion entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation sehr effektiv aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden kann und damit die Reaktionszeit bis zum Erreichen eines vollständigen Umsatzes verkürzt werden kann. Dabei zeichnet sich Butanol im Vergleich zu anderen Lösungsmitteln dadurch aus, dass es im Vergleich zu anderen
Lösungsmitteln wie z.B. Acetonitril erheblich mehr Wasser bezogen auf die abdestillierte
25 Lösungsmittelmenge aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Dies wirkt sich vorteilhaft auf die Destillationsdauer aus. Im technischen Maßstab wirkt sich die kürzere Destillationszeit in geringeren Betriebskosten, Apparatebelegungszeiten und geringeren Energiekosten aus. Weiterhin ist das Lösungsmittel, das für die azeotrope Destillation verwendet wird, zugleich das Reagenz zur Bildung des Butylesters, was die Verwendung eines weiteren Lösungsmittels überflüssig macht. Ein weiterer Vorteil
30 des Verfahrens ist, dass das Ende der Reaktion beim Erreichen des vollständigen Umsatzes ohne weitere analytische Untersuchungen durch das Erreichen der Innentemperatur beim Siedepunkt der Butanol unter den gewählten Destillationsbedingungen (Destillationsdruck) angezeigt wird. Dies stellt vor allem im technischen Maßstab einen erheblichen Vorteil dar.

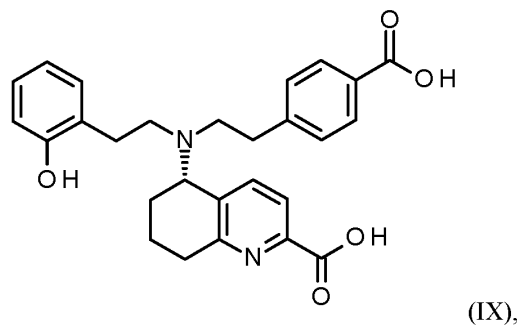
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (X)

-35-



sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (IX),



5

in Gegenwart einer Mineralsäure mit n-Butanol umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei n-Butanol verwendet wird.

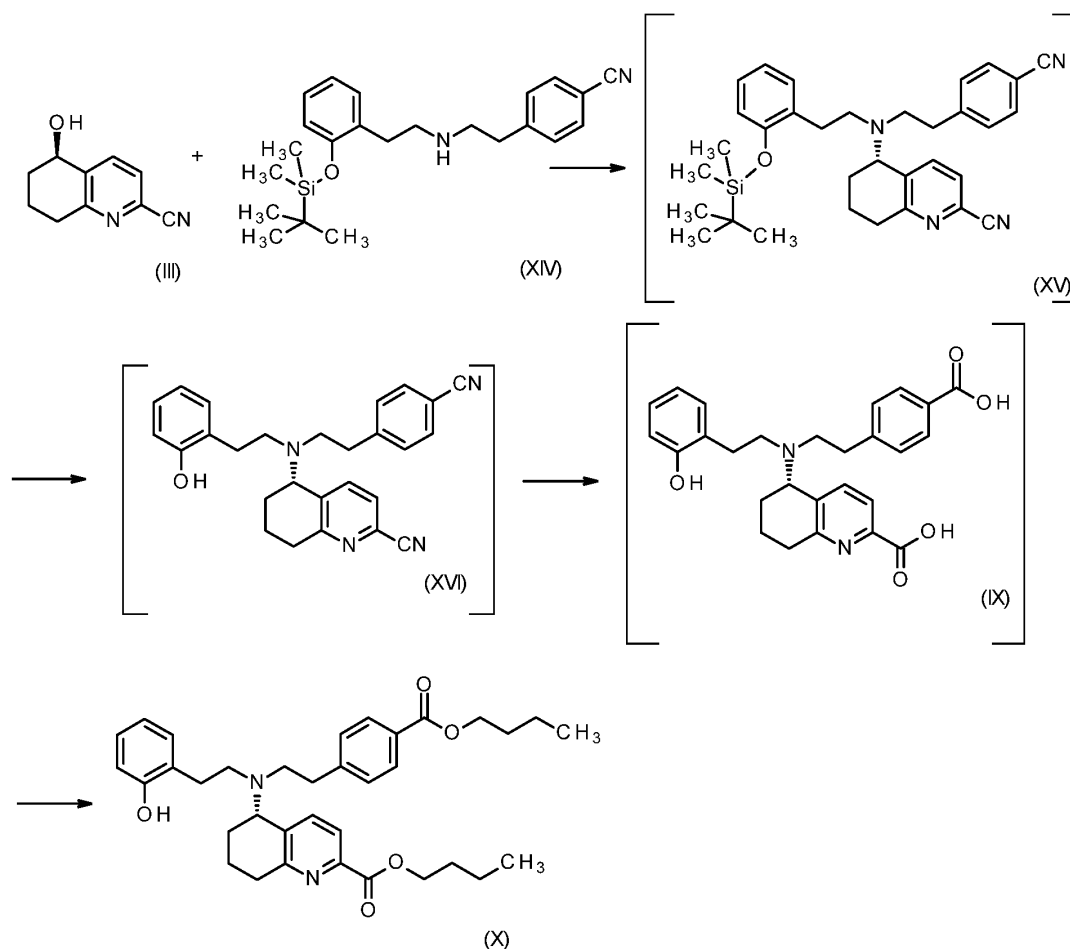
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Mineralsäure Salzsäure ist.

10

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Umsetzung bei Siedetemperatur stattfindet.

-36-

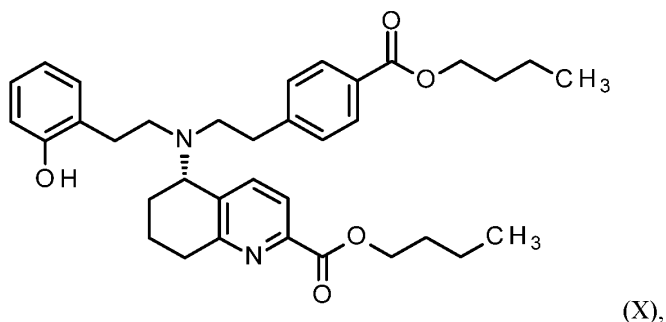
Verfahrensschritt 10B:



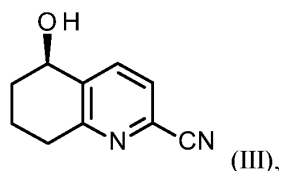
Alternativ kann Butyl-(5S)-5-({2-[4-(butoxycarbonyl)phenyl]ethyl}[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat der Formel (X) aus den Verbindungen der Formel (III) und Formel (XIV) ohne Isolierung von Zwischenprodukten erhalten werden (Verfahrensschritt 10B – Schema 4). Hierzu werden die Verfahrensschritte 7, 8, 9A und 10A nacheinander durchgeführt, wobei die jeweiligen Produkte der Verfahrensschritte als Öle erhalten werden und direkt in die jeweils nächste Stufe eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X),

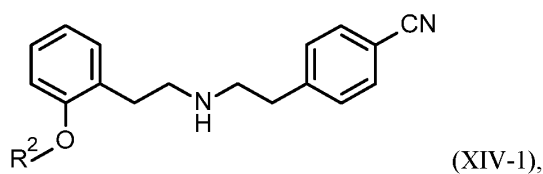
-37-



dadurch gekennzeichnet, dass in einem ersten Schritt bei einer Temperatur von -90°C bis -50°C zur Verbindung der Formel (III),



- 5 unter Anwesenheit einer Base, ausgewählt aus einer Liste bestehend aus sterisch gehinderten sekundären Aminen und 2,6-disubstituierten Pyridinen, Trifluormethansulfonsäureanhydrid gegeben wird und in einem zweiten Schritt bei einer Temperatur von -90°C bis -50°C mit der Verbindung der Formel (XIV-1),



- 10 wobei

R^2 eine Silyl-Schutzgruppe bedeutet,

umgesetzt wird, in einem dritten Schritt das Reaktionsprodukt mit Salzsäure umgesetzt wird und in einem vierten Schritt das Reaktionsprodukt in Gegenwart einer Mineralsäure mit Butanol umgesetzt wird.

- 15 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei das sterisch gehinderte sekundäre Amin ausgewählt ist aus einer Liste umfassend Diisopropylamin, 2,5-Dimethylpiperidin und 2,2,5,5-Tetramethylpiperidin.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Base Diisopropylamin ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Temperatur im ersten und zweiten Schritt -78°C bis -65°C, bevorzugt -76°C, beträgt.

5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Verbindung der Formel (III) gelöst in Tetrahydrofuran oder Dichlormethan, bevorzugt Dichlormethan, vorliegt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei Trifluormethansulfonsäureanhydrid im molaren Überschuss, bevorzugt im Verhältnis 1,5:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (III), hinzugegeben
10 wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Base im molaren Überschuss, bevorzugt im Verhältnis 3:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (III) vorliegt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung
15 der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Verbindung der Formel (XIV-1) in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 1,1:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (III) eingesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei das Verfahren unter Ausschluss von Wasser, bevorzugt unter einer Schutzgasatmosphäre, besonders bevorzugt unter Argon-Begasung stattfindet.

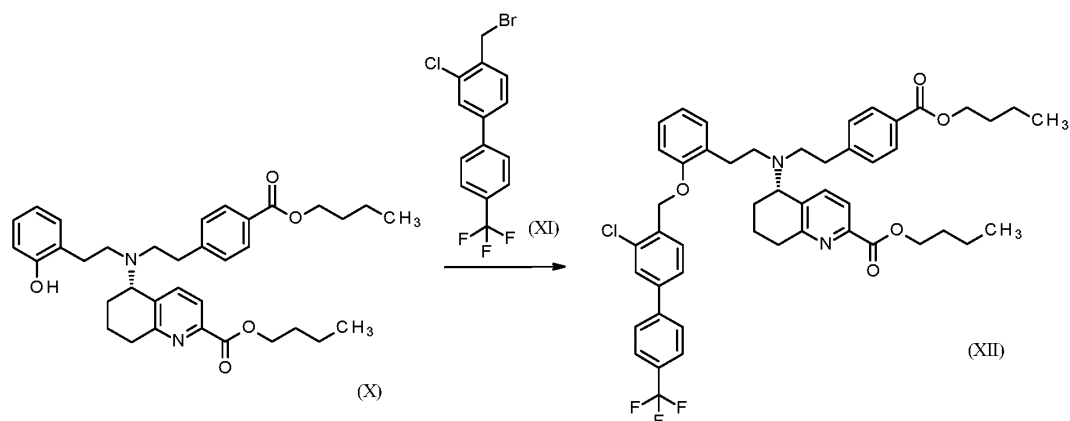
20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei als Butanol n-Butanol verwendet wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Mineralsäure Salzsäure ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung
25 der Formel (X) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Umsetzung im dritten bei einer Temperatur von 90°C bis 110°C, bevorzugt 103°C, stattfindet und die Umsetzung im vierten Schritt bei Siedetemperatur stattfindet.

Beispiel 11

Verfahrensschritt 11



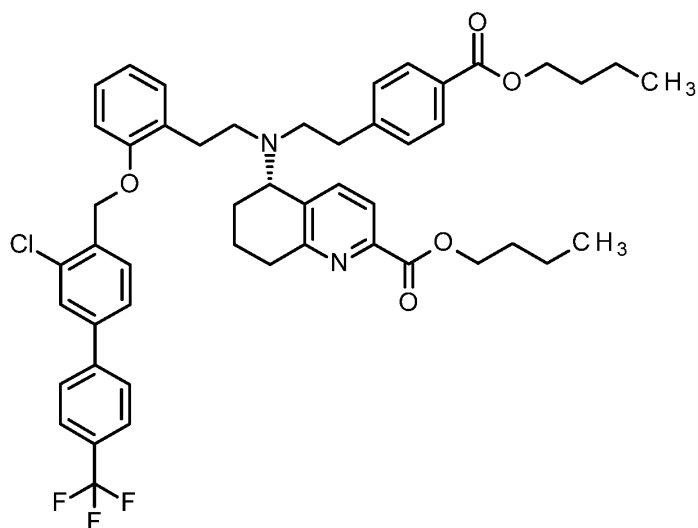
Zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII) wird Butyl-(5S)-5-({2-[4-(butoxycarbonyl)phenyl]ethyl}[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carboxylat der Formel (X) (Verfahrensschritt 11 – Schema 4) in einem inerten polaren Lösungsmittel, beispielsweise geeignete Ether, Aceton oder Acetonitril, bevorzugt Acetonitril, bevorzugt bei einer Temperatur von 10°C bis 40°C, bevorzugt 25°C, gelöst. Bevorzugt wird anschließend bei einer Temperatur von 40°C bis 60°C und verringertem atmosphärischen Druck, bevorzugt bei 80 mbar bis 120 mbar, besonders bevorzugt 120 mbar, destilliert und Acetonitril hinzugegeben. Dieser Schritt kann wiederholt werden.

Zur Lösung wird 4-(Bromomethyl)-3-chlor-4'-(trifluormethyl)biphenyl der Formel (XI), bevorzugt in einer Menge von 1 eq bis 2 eq, besonders bevorzugt 1,2 eq, bezogen auf die Verbindung der Formel (X), gegeben. Zur Lösung wird ein Zusatz, ausgewählt aus einer Liste enthaltend Alkalicarbonat, beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat oder Alkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Tetraalkylammoniumcarbonate, beispielsweise Tetramethyl-, Tetraethyl-, Tetrapropyl- oder Tetrabutylammoniumcarbonat, Benzyltrimethyl-, Benzyltriethyl-, Benzyltripropyl- oder Benzyltributylammoniumcarbonat gegeben, bevorzugt wird Caesiumcarbonat verwendet. Der Zusatz wird im molaren Überschuss, bevorzugt 2 eq bis 4 eq, besonders bevorzugt 2 eq bezogen auf die Verbindung der Formel (X), gegeben. Es wird bis zum vollständigen Umsatz zur Verbindung der Formel (XII) gerührt. Bevorzugt kann eine weitere Menge des Zusatzes, bevorzugt Caesiumcarbonat, zum Reaktionsgemisch gegeben und erneut gerührt werden. Die entstehende Suspension wird filtriert. Vor dem Verwerfen des Filtrerrückstands wird dieser bevorzugt mit Acetonitril gewaschen.

-40-

Alternativ kann die Verbindung der Formel (XII) als Öl isoliert werden. Zur Isolierung des Öls wird das Filtrat, bei einer Temperatur von 15°C bis 60°C, bevorzugt 30°C bis 50°C, besonders bevorzugt 40°C zu einem Öl eingengt. Das Einengen findet bevorzugt unter reduziertem atmosphärischem Druck statt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (XII)

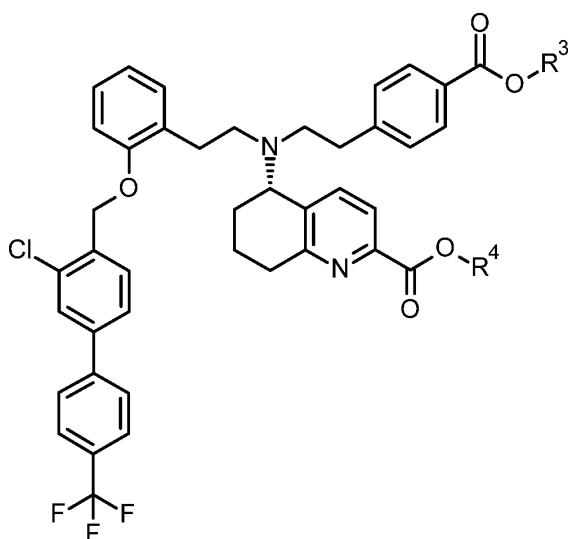


5

(XII),

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII-1)



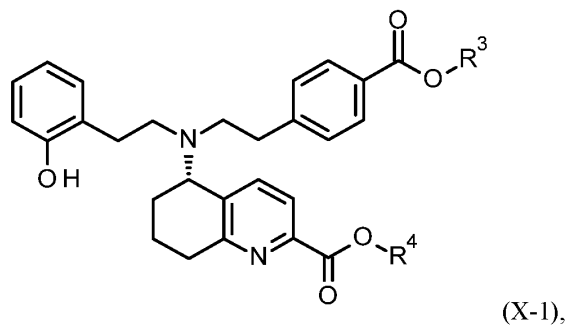
(XII-1),

10 wobei

-41-

R^3 und R^4 unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten,

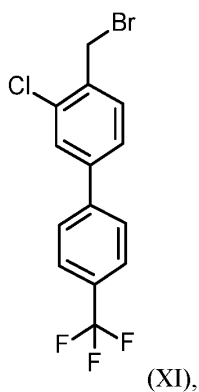
dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (X-1),



wobei

- 5 R^3 und R^4 unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten,

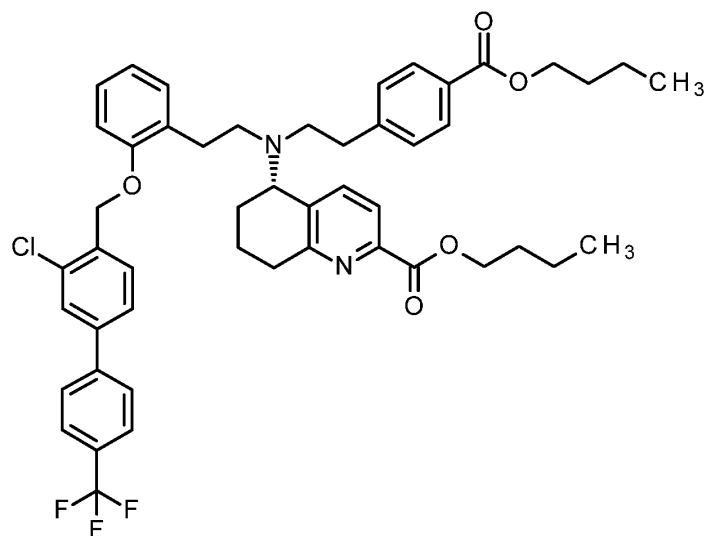
in Anwesenheit eines Alkalicarbonats, Alkalihydroxids oder Tetraalkylammoniumcarbonats mit der Verbindung der Formel (XI),



umgesetzt wird.

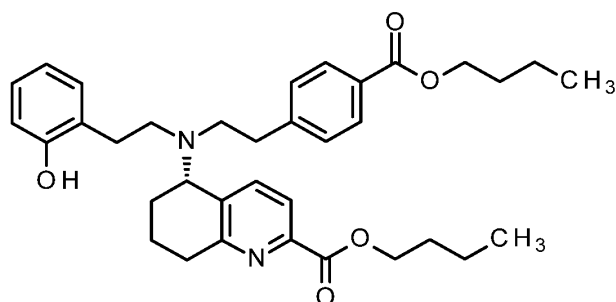
- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII)

-42-



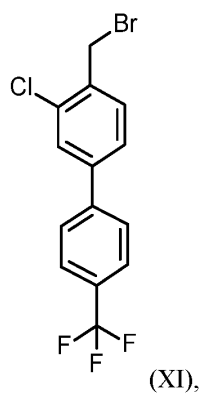
(XII),

dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (X),



(X),

- in Anwesenheit eines Alkalicarbonats, Alkalihydroxids oder Tetraalkylammoniumcarbonats mit der
 5 Verbindung der Formel (XI),



(XI),

umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei ein geeigneter Ether, Aceton oder Acetonitril, bevorzugt Acetonitril, als Lösemittel verwendet werden.

5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei ein Alkalicarbonat, ausgewählt aus einer Liste umfassend Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Caesiumcarbonat verwendet wird, bevorzugt Caesiumcarbonat.

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei ein Alkalihydroxid, ausgewählt aus einer Liste umfassend Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid verwendet wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei ein Tetraalkylammoniumcarbonat verwendet wird.

15 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei das Alkalicarbonat, Alkalihydroxid oder Tetraalkylammoniumcarbonat im molaren Überschuss, bevorzugt im molaren Verhältnis 2:1 bis 4:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (X), besonders bevorzugt im molaren Verhältnis 2:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (X) verwendet wird.

20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (XII-1) wie vorhergehend beschrieben, wobei die Verbindung der Formel (XI) bevorzugt im molaren Verhältnis 1:1 bis 2:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (X), besonders bevorzugt im molaren Verhältnis 1,2:1 bezogen auf die Verbindung der Formel (X) verwendet wird.

25 Die Verbindung der Formel (I) kann durch ein dem Fachmann bekanntes Verfahren der Esterspaltung aus der Verbindung der Formel (XII) oder (XII-A) hergestellt werden. Beispielhaft kann eine Esterspaltung analog dem Verfahren beschrieben unter Beispiel 23 aus WO 2014/012934 erfolgen.

Experimenteller Teil**Abkürzungen und Akronyme**

abs.	absolut
acac	Acetylacetonato
BINAP	(2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)
cat.	katalytisch
CI	chemische Ionisation (bei MS)
coe	Cycloocten
D	Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMA	Dimethylacetamid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
Ent	Enantiomer / enantiomerenrein
eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
EtOAc	Essigsäureethylester
GC-MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
Gew.-%	Gewichtsprozent
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
ID	Innendurchmesser
iPrOAc	Essigsäureisopropylester
iPrOH	Isopropanol
konz.	konzentriert
L	Liter
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie

-45-

MTBE	2-Methoxy-2-methylpropan
NMR	Kernresonanzspektrometrie
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon
org.	organisch
Ph	Phenyl
pTsOH	p-Toluolsulfonsäure
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	reversed phase high performance liquid chromatography
RRT	relative Retentionszeit
R _t	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
TESCl	Chlortriethylsilan
THF	Tetrahydrofuran
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
T _{innen}	Innentemperatur
T _{Mantel}	Manteltemperatur
VE-Wasser	Vollentsalztes Wasser
wässr.	wässrig, wässrige Lösung

Analytische Methoden:**Methode A**

Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor und
 5 Datenauswertesystem, Messwellenlänge 228 nm, Bandbreite: 6 nm, Ofentemperatur 25 °C, Säule:
 Chiralpak AD-H, Länge: 250 mm, Innendurchmesser: 4,6 mm, Korngrösse: 5 µm, Mobile Phase: A: n-
 Heptan, B: iso-Propanol + 0,1 % Diethylamin, Gradientenprogramm: Start 1 mL/min 80% Eluent A, 20%
 Eluent B; 16 min 1 mL/min 40% Eluent A, 60% Eluent B. Probenlösungsmittel: Ethanol + 0,1 %
 Diethylamin, Prüflösung: ca. 1,0 mg/mL der Substanz, mit Probenlösungsmittel lösen, Injektionsvolumen:
 10 10 µL

R_t: Enantiomer 1: 7,6 min, Enantiomer 2: 8,5 min

Methode B

Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor und
 Datenauswertesystem, Messwellenlänge 206 nm, Bandbreite: 6 nm, Ofentemperatur 30 °C, Säule:
 15 Chiralpak AD-H, Länge: 250 mm, Innendurchmesser: 4,6 mm, Korngrösse: 5 µm, Mobile Phase: A: n-

-46-

Heptan, B: Ethanol + 0,1 % Diethylamin, Gradientenprogramm: Start 1 mL/min 70% Eluent A, 30% Eluent B; 12 min 1 mL/min 40% Eluent A, 60% Eluent B. Probenlösungsmittel: Ethanol + 0,1 % Diethylamin, Prüflösung: ca. 1,0 mg/mL der Substanz, mit Probenlösungsmittel lösen, Injektionsvolumen: 5 µL

- 5 R_t: Enantiomer 1: 5,8 min (RRT 1,00), Enantiomer 2: 7,2 min RRT 1,25

Methode C

- Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor und Datenauswertesystem, Messwellenlänge 204 nm, Bandbreite: 6 nm, Ofentemperatur 45 °C, Säule: Chiralpak AD-H, Länge: 250 mm, Innendurchmesser: 4,6 mm, Korngrösse: 5 µm, Mobile Phase: A: n-Heptan, B: Ethanol + 0,2% Trifluoressigsäure + 0,1 % Diethylamin, Gradientenprogramm: 1,5 mL/min 60% Eluent A, 40% Eluent B; Probenlösungsmittel: Ethanol, Prüflösung: ca. 1,0 mg/mL der Substanz, mit Probenlösungsmittel lösen, Injektionsvolumen: 10 µL
- 10

R_t: Enantiomer 1 2,9 min RRT 1,00 Enantiomer 2 3,7 min RRT 1,28

Methode D

- Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor und Datenauswertesystem, Messwellenlänge 230 nm, Bandbreite: 6 nm, Ofentemperatur 40 °C, Säule: Chiralpak AD-H, Länge: 250 mm, Innendurchmesser: 4,6 mm, Korngrösse: 5 µm, Mobile Phase: A: n-Heptan, B: Ethanol + 0,1 % Diethylamin, Gradientenprogramm: 1 mL/min 70% Eluent A, 30% Eluent B; Probenlösungsmittel: Ethanol + 0,1 % Diethylamin, Prüflösung: ca. 2,0 mg/mL der Substanz, mit Probenlösungsmittel lösen, Injektionsvolumen: 10 µL
- 15
- 20

R_t: Enantiomer 1: 4,9 min (RRT 1,00), Enantiomer 2: 5,7 min (RRT 1,16)

Methode E

- Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor und Datenauswertesystem, Messwellenlänge 226 nm, Bandbreite: 6 nm, Ofentemperatur 35 °C, Säule: Chiralpak IB, Länge: 250 mm, Innendurchmesser: 4,6 mm, Korngrösse: 5 µm, Mobile Phase: A: n-Heptan, B: iso-Propanol + 0,1 % Ethanolamin, Gradientenprogramm: 1,5 mL/min 80% Eluent A, 20% Eluent B; Probenlösungsmittel: n-Heptan. Isopropanol 1:1, Prüflösung: ca. 2,0 mg/mL der Substanz, mit Probenlösungsmittel lösen, Injektionsvolumen: 10 µL
- 25

R_t: Enantiomer 1: 4,1 min, Enantiomer 2: 4,5 min

Methode F

Variante 1:

Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor und Datenauswertesystem, Messwellenlänge 228 nm, Bandbreite: 6 nm, Ofentemperatur 40 °C, Säule: Chiralpak OJ-H, Länge: 250 mm, Innendurchmesser: 4,6 mm, Korngrösse: 5 µm, Mobile Phase: A: n-Heptan, B: Ethanol + 0,1 % Diethylamin, Gradientenprogramm: 1 mL/min 60% Eluent A, 40% Eluent B; Probenlösungsmittel: Ethanol, Prüflösung: ca. 1,5 mg/mL der Substanz, mit Probenlösungsmittel lösen, Injektionsvolumen: 10 µL

R_t: Enantiomer 1: 10,68 min, Enantiomer 2: 12,13 min

10 Variante 2:

Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor und Datenauswertesystem, Messwellenlänge 228 nm, Bandbreite: 6 nm, Ofentemperatur 40 °C, Säule: Lux 3µ Cellulose-3 (Phenomenex), Länge: 150 mm, Innendurchmesser: 4,6 mm, Korngrösse: 3 µm, Mobile Phase: A: n-Heptan, B: Ethanol + 0,1 % Diethylamin, Gradientenprogramm: 1 mL/min 75% Eluent A, 25% Eluent B; Probenlösungsmittel: Ethanol, Prüflösung: ca. 1,0 mg/mL der Substanz, mit Probenlösungsmittel lösen, Injektionsvolumen: 10 µL

R_t: Enantiomer 1: 7,6 min, Enantiomer 2: 8,6 minMethode G

Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor und Datenauswertesystem, Messwellenlänge 226 nm, Bandbreite: 6 nm, Ofentemperatur 30 °C, Säule: Chiralpak AD-H, Länge: 250 mm, Innendurchmesser: 4,6 mm, Korngrösse: 5 µm, Mobile Phase: A: n-Heptan, B: iso-Propanol + 0,1 % Diethylamin, Gradientenprogramm: 1 mL/min 96% Eluent A, 4% Eluent B; Probenlösungsmittel: iso-Propanol + 0,1 % Diethylamin, Prüflösung: ca. 2,0 mg/mL der Substanz, mit Probenlösungsmittel lösen, Injektionsvolumen: 10 µL

25 R_t: Enantiomer 1: 8,6 min, Enantiomer 2: 10,7 minMethode H

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µm 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode I

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µm 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 95% A → 6.0 min 5% A → 7.5 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.35 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode J

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 µm 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 97% A → 0.5 min 97% A → 3.2 min 5% A → 4.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode K

Instrument MS: Waters (Micromass) QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0x50mm 3.5-Micron; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A → 0.2 min 98% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Ofen: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode L

Gerätetyp MS: Waters Synapt G2S; Gerätetyp UPLC: Waters Acquity I-CLASS; Säule: Waters, HSST3, 2.1 x 50 mm, C18 1.8 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01% Ameisensäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.01% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 2% B → 2.0 min 2% B → 13.0 min 90% B → 15.0 min 90% B; Ofen: 50°C; Fluss: 1.20 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode M

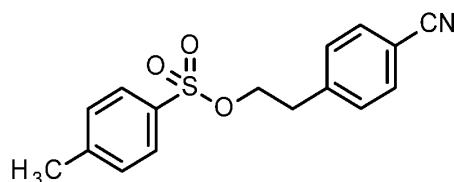
Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor und Datenauswertesystem, Messwellenlänge 226 nm, Bandbreite: 40 nm. Säule: Zorbax Bonus-RP, Länge: 150 mm, Innendurchmesser: 3,0 mm, Korngröße: 3,5 µm, Mobile Phase: A: Wasser + 0,1% TFA, B: ACN + 0,1 % TFA/Methanol = 2+1, Gradientenprogramm: 0.0 min 50% B → 12.0 min 70% B → 17.0 min 90% B → 25.0 min 90%B; Fluss: 0.60 ml/min; Probenlösungsmittel: iso-Propanol + 0,1 % Diethylamin, Prüflösung: ca. 35 mg der Substanz in 25 ml ACN lösen und mit Wasser + 0,1% TFA zu 50 mL auffüllen. (0,7 mg / mL); Injektionsvolumen: 3 µL.

Methode N

Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor und Datenauswertesystem, Messwellenlänge 210 nm. Säule: XBridge BEH Phenyl Länge: 50 mm, Innendurchmesser: 4,6 mm, Korngrösse: 2,5 µm, Mobile Phase: A: 0,66 g (NH₄)₂HPO₄ and 0,58 g (NH₄)H₂PO₄ in 1 l milipore water; B: ACN, Gradientenprogramm: 0,0 min 95% B → 8,3 min 80% B → 11,0 min 80%; Fluss: 1,2 ml/min; Probenlösungsmittel: ACN + Water, Injektionsvolumen: 3 µL.

Ausgangsverbindungen und IntermediateBeispiel 1

2-(4-Cyanphenyl)ethyl-4-methylbenzensulfonat



10

In einem 40 L Reaktionskessel wurden 12,6 L Tetrahydrofuran und 0,62 kg (11,05 mol) Kaliumhydroxid (Pulver, 85%ig) auf -10°C gekühlt und eine Lösung von 813,3 g (5,53 mol) 4-(2-Hydroxyethyl)benzonitril in 1,2 L Tetrahydrofuran innerhalb von 13 min zugegeben. Anschließend wurden 1,370 kg (7,18 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in mehreren Portionen zugegeben, es wurde 20 min bei -10°C gerührt, auf 22°C erwärmt und 1,5 h bei 22°C nachgerührt. Es wurden 12,2 L Wasser und 12,2 L Dichlormethan zugegeben, die Mischung wurde 20 min gerührt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit 12,2 L Dichlormethan gewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit 12,2 L gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung gewaschen.

Die organischen Phasen aus zwei Ansätzen wurden im Vakuum bei 45°C auf 8,75 L eingeeengt und der Rückstand innerhalb 10 min zu 40,7 L Cyclohexan dosiert. Es wurde mit 1 L Dichlormethan nachgespült und die Spülmenge zum Cyclohexan gegeben. Das Gemisch wurde bei 41°C im Vakuum auf 24,4 L eingeeengt, es wurden 24,4 L Cyclohexan zugegeben und erneut bei 41°C im Vakuum auf 24,4 L eingeeengt. Die Suspension wurde auf 22°C gekühlt, 30 min gerührt, der Feststoff wurde abfiltriert, mit 8,2 L Cyclohexan gewaschen und bei 40°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

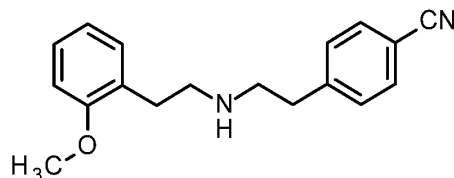
Ausbeute: 2,82 kg; 84,6% d. Th.

¹H-NMR, DMSO: 2.41 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 4.29 (t, 2H), 7.21-7.42 (dd, 4H), 7.52-7.72 (dd, 4H)

LC-MS (Methode H): R_t=1,03 min, 302,1 [M+H]⁺

Beispiel 2

4-(2-([2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]amino)ethyl)benzonitril



- In einem Reaktionskessel wurde 1,507 kg (5,00 mol) Cyano-Phenethyltosylat (Beispiel 1) in 3,8 L
- 5 Tetrahydrofuran suspendiert und 2,27 kg (15,0 mol) 2-Methoxyphenethylamin und 1,012 kg (10,0 mol) Triethylamin 2 h unter Rückfluss (ca. 77°C) erhitzt. Es wurde auf 50°C abgekühlt und 10,7 L Wasser zugegeben. Im Vakuum wurde das Lösungsmittel abdestilliert, bis nur noch Wasser zurückblieb. Der Rückstand wurde auf 22°C gekühlt und innerhalb 40 min 6,78 L Salzsäure (25%ig) zugegeben. Es wurde 30 min gerührt, der Feststoff wurde abgesaugt und mit 1 L Wasser gewaschen.
- 10 Die Feststoffe aus zwei Ansätzen wurden mit 15 L Wasser 30 min verrührt, der Feststoff wurde abgesaugt, mit 7,5 L Wasser gewaschen und der Vorgang wiederholt. Das Feuchtprodukt wurde mit 7,5 L Ethylacetat 1,5 h bei 50°C verrührt, auf 22°C gekühlt, 1 h bei 22°C verrührt, abfiltriert, mit 5 L Ethylacetat gewaschen und bei 40°C im Vakuumtrockenschrank zu 2,13 kg getrocknet. Das Trockenprodukt wurde in 2,2 L Ethylacetat und 5,38 L Salzsäure (15%ig) verrührt, abgesaugt, mit 2,15 L Wasser gewaschen und bei 40°C
- 15 im Vakuumtrockenschrank zu 1,63 kg Hydrochlorid getrocknet.

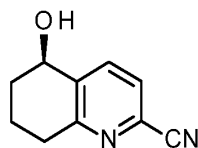
Das Hydrochlorid wurde in 8,25 L Dichlormethan und 8,25 L Wasser gelöst, es wurde mit 45% iger Natronlauge ein pH-Wert von 13 bis 14 eingestellt, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit 2,75 L Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde bei 40°C im Vakuum eingeeengt, es wurden 3 L Dichlormethan zugegeben und erneut zu 1,44 kg Öl eingeeengt.

- 20 Ausbeute: 1,44 kg; 51,5% d. Th.
- ¹H-NMR, DMSO: 2.59-2.72 (m, 4H), 2.77 (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 6.80-6.98 (m, 2H), 7.08-7.21 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.72 (d, 2H)
- LC-MS (Methode H): R_t= 0,63 min, 281,2 [M+H]⁺

Beispiel 3

- 25 (5R)-5-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril

-51-



In einem 30 L Edelstahlreaktor wurde 1.0 kg 5-Oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril und 10.0 L Ethylacetat vorgelegt. Es wurde bei 20°C innerhalb von 15 min 1,175 kg Triethylamin zudosiert. Zu der Lösung werden 18,5 g Ruthenium-p-Cumol-R,R-TsDPEN (CAS Nummer: 192139-92-7) bei 20°C

5 zugegeben. Zu der Lösung wurden bei 0°C bis 5°C innerhalb von 1 h 1,337 kg Ameisensäure zudosiert (Gasentwicklung,). Die Reaktion wurde bei 40°C Innentemperatur für 4 h nachgerührt. Die Reaktionsüberwachung zeigte bereits nach 2 h bei 40°C vollständigen Umsatz (Labor-HPLC). Die Reaktionsmischung wurde auf 20°C abgekühlt und zur Entgasung über Nacht bei 20°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit 4,1 L Ethylacetat und 4,1 L 1 N Salzsäure versetzt und

10 15 min nachgerührt. Die Phasen wurden getrennt. Man erhält ca. 13.9 L einer dunkelbraunen, organischen Oberphase. Die produktthaltige Oberphase wurde mit 13,9 L n-Heptan versetzt. Im Vakuum (ca. 800 mbar, ca. 40°C Manteltemperatur) wurde die Mischung innerhalb von ca. 2,5 h aufkonzentriert, bis ca. 17,6 L Destillatmenge erreicht waren. Es wurden erneut 13,9 L n-Heptan zugegeben und die Mischung wurde erneut innerhalb von ca. 2,5 h aufkonzentriert, bis ca. 17,6 L Destillatmenge erreicht waren (Endvolumen

15 der Mischung ca. 7 L). Die Mischung wurde auf ca. 20°C abgekühlt und über Nacht bei 20°C nachgerührt. Das Produkt wurde durch Filtration isoliert und das Kristallisat zweimal mit jeweils 3,7 L n-Heptan gewaschen. Das Feuchtprodukt wurde im Vakuumtrockenschrank bei ca. 40°C Manteltemperatur für ca. 17 h bis zur Massenkonstanz getrocknet.

Ausbeute: 0,975 kg; 96% d. Th.

20

¹H-NMR, DMSO (NBR 305-22-1): 1.60-1.85 (m, 2 H), 1.90-2.05 (m, 2 H), 2.75-2.93 (m, 2H), 4.65-4.70 (m, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 7.85 (d, 1H), 8.0 (d, 1H)

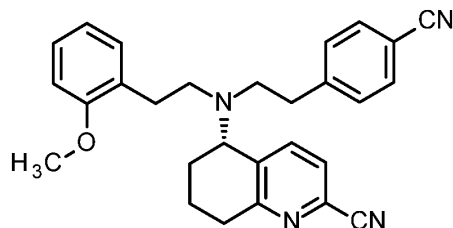
LC-MS (Methode H): R_t= 0,52 min 175,1 [M+H]⁺

Enantiomeren-Reinheit (HPLC Methode D): 98.03% ee

25 Beispiel 4

(5S)-5-{[2-(4-Cyanphenyl)ethyl][2-(2-methoxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril

-52-



In einem 6 L Kolben wurde unter Argon eine Lösung von 121,2g (0,696 mol) (5R)-5-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril (Beispiel 3) in 220 ml Dichlormethan und 211,2g (2,09 mol) Diisopropylamin auf -76°C gekühlt. Innerhalb 85 min wurden 333,6 g (1,18 mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei -76°C bis -69°C zudosiert, mit 20 ml Dichlormethan nachgespült und 20 min gerührt. Anschließend wurden innerhalb von 35 min eine Lösung von 292,5 g (1,044 mol) 4-(2-{[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril (Beispiel 3) in 720 ml Dichlormethan bei -75°C bis -67°C zudosiert, mit 80 ml Dichlormethan nachgespült und 2 h gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 172,1 g (1,91 mol) Oxalsäure gegeben, das Kühlbad wurde entfernt und über Nacht gerührt. Es wurden 216 g Kieselgur zugegeben, das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C bis 5°C temperiert, 30 min gerührt und der Feststoff abgesaugt. Der Filterkuchen wurde mit 1680 ml kaltem Dichlormethan gewaschen und das Filtrat mit 2 L Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit 2 L Wasser versetzt, mit 40 ml wässriger Ammoniaklösung (27%ig) auf pH=8 eingestellt und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer bei 40°C im Vakuum zu einem Öl (380,3 g) eingeeengt. Das Öl wurde in 758 ml Ethanol unter Rückfluss gelöst, auf 40°C abgekühlt, mit Produkt angeimpft und weiter auf Raumtemperatur gekühlt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit 300 ml Ethanol gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 25°C im Stickstoffstrom getrocknet.

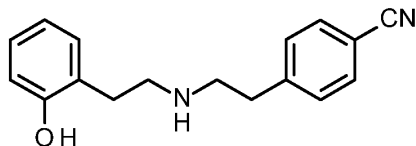
Ausbeute: 167,8 g; 55,2% d. Th.

Enantiomeren-Reinheit (HPLC Methode F): 87,9% ee

LC-MS (Methode H): $R_t = 1,31$ min 437,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 5

4-(2-{[2-(2-Hydroxyphenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril



In einem 2 L Kolben wurden 155,6g (1,167 mol) Aluminiumchlorid und 429,5g (2,122 mol) Dodecylmercaptan bis zur Lösung (15 min) gerührt. Innerhalb 30 min wurde eine Lösung von 119,0g

-53-

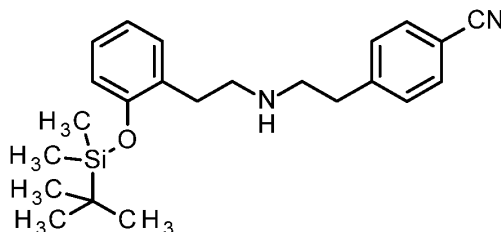
(0,424 mol) Methoxyphenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril (Beispiel 2) in 418 ml Toluol bei 10° - 20°C zudosiert. Es wurde mit 42 mL Toluol nachgespült und über Nacht bei 40°C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit 530 mL Dichlormethan gewaschen, mit 800 mL Dichlormethan ausgerührt und abgesaugt. Das Feuchtprodukt wurde in 835 mL Tetrahydrofuran gelöst und unter Kühlung 526 mL
 5 (2,33 mol) gesättigte (360g/L) Kalium-Natriumtartratlösung zugegeben. Das zweiphasige Gemisch wurde abgesaugt, der Feststoff wurde mit 1 L Ethylacetat ausgerührt und abgesaugt. Der gereinigte Feststoff wurde in 835 mL Tetrahydrofuran suspendiert und mit 526 mL (2,33 mol) gesättigter (360g/L) Kalium-Natriumtartratlösung 30 min verrührt. Der Feststoff wurde vom produkthaltigen Filtrat abgesaugt, mit 200 mL Tetrahydrofuran gewaschen. Die produkthaltigen Filtrate wurden vereinigt und die organische Phase
 10 wurde abgetrennt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in 835 mL Dichlormethan gelöst, mit 31 mL wäss. Ammoniaklösung (27%ig) alkalisch gestellt und dreimal mit je 309 mL Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 155 mL Dichlormethan gewaschen und die vereinigten organischen Phasen zu einem Öl eingeeengt.

Rohausbeute: 70,8g; 62,6% d. Th.

15 LC-MS (Methode I): $R_t = 1,20$ min, 267,2 $[M+H]^+$

Beispiel 6

4-(2-{[2-(2-{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril



Methode A:

20 In einem 2 L Kolben wurden 68,99 g (0,26 mol) 4-(2-{[2-(2-Hydroxyphenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril (Beispiel 5) in 690 ml Dichlormethan gelöst. Unter Kühlung wurden bei 23°C bis 33°C 68,43 g (0,44 mol) tert-Butyldimethylsilylchlorid und 26,5 g (0,39 mol) Imidazol zugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 60,85 g Kaliumcarbonat in 420 ml Wasser zugegeben, die organische Phase wurde dreimal mit je 350 ml
 25 Wasser gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 80 ml Dichlormethan gewaschen, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 35°C zu 116,5 g Rohprodukt eingeeengt.

Rohausbeute: 116,5 g; 118% d. Th.

LC-MS (Methode J): $R_t = 2,21$ min, 381.3 $[M+H]^+$, 382.2

Methode B:

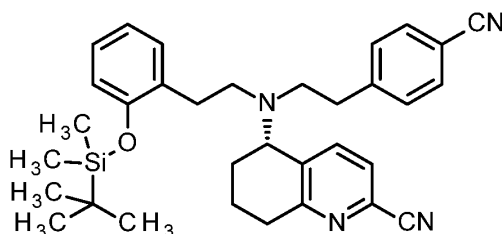
- Zu einer Lösung von Cyano-Phenethyltosylat (10 g, 33.2 mmol, 1.0 eq.) in THF (130 ml) wurde bei einer Temperatur von 25 - 35 °C 2-(2-aminoethyl)phenol (9.1 g, 66.4 mmol, 2.0 eq.) und Triethylamin (13.8 ml, 99.5 mmol, 3.0 eq.) gegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 46 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde im Vakuum bei einer Temperatur von weniger als 60 °C das THF entfernt und die verbleibende Rohmenge mit DCM (50 ml) versetzt. Die Lösung wurde anschließend mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung (2x 50 ml) gewaschen und die organische Phase bei einer Temperatur von weniger als 45 °C konzentriert.
- 10 Zu dieser DCM-Lösung (40 mL) wurde Imidazol (6.8 g, 99.5 mmol, 3.0 eq.) und anschließend portionsweise tert.-butyl-dimethylsilylchlorid (14.0 g, 92.9 mmol, 2.8 eq.) gegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 2 h bei 25 - 35 °C gerührt. Nach dem Abschluss der Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (2 x 100 ml) gewaschen. Mittels Destillation im Vakuum wurde das Lösemittel auf Methanol (100 ml) gewechselt und die Mischung auf 65 °C erhitzt. Anschließend wurde
- 15 Oxalsäure (4.5 g, 49.7 mmol, 1.5 eq.) zugegeben und für 1 - 2 h bei 50 - 55 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf 5 - 10 °C abgekühlt und für weitere 1 - 2 Stunden gerührt. Der Feststoff wurde dann abfiltriert, mit Methanol (2 x 20 ml) gewaschen. Anschließend wurde der Filtrückstand in DCM/Wasser (je 137 ml) suspendiert und für mehrere Stunden bei 25 - 35 °C gerührt. Anschließend wurde 45%ige NaOH (4.5 mL) zugegeben um einen pH von 10,5 - 12,5 zu erreichen. Nach
- 20 1 Stunde wurden weitere 70 ml Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde im Vakuum konzentriert. Der erhaltene Rückstand entspricht der Zielsubstanz (6.78g, 37%).

Ausbeute: 6.78 g, 37% d. Th.

Reinheit (Fläche): 91.3% (Methode N, R_t 11 min)

Beispiel 7

- 25 (5S)-5-{[2-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)ethyl][2-(4-cyanophenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril



-55-

In einem 1 L Kolben wurde unter Argon eine Lösung von 15,0 g (86,1 mmol) (5R)-5-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril (Beispiel 3) in 250 ml Dichlormethan und 36,2 ml (0,26 mol) Diisopropylamin auf -76°C gekühlt. Innerhalb 30 min wurden 24,6 ml (0,15 mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei -74°C bis -68°C zudosiert, und 30 min gerührt. Anschließend wurden innerhalb 46 min eine Lösung von 49,2 g (0,13 mol) 4-(2-{[2-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril (Beispiel 6) in 100 ml Dichlormethan bei -75°C bis -72°C zudosiert, mit 20 ml Dichlormethan nachgespült und 2 h gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 9,93 g (86,1 mmol) 85%ige Phosphorsäure gegeben, und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur zweimal mit je 500 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 300 ml Dichlormethan gewaschen und die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer bei 40°C im Vakuum zu einem Öl (96,6 g) eingengt.

Das Öl wurde in 50 ml Dichlormethan gelöst, über 150 g Kieselgel filtriert und das Produkt mit 800 ml Ethylacetat/n-Hexan im Verhältnis 1:2 eluiert. Die Produktlösung wurde am Rotationsverdampfer bei 40°C im Vakuum zu einem Öl (79,3 g) eingengt.

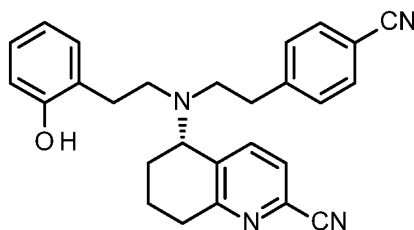
Das Produkt wurde in 50 ml Dichlormethan gelöst und über 150g Kieselgel filtriert und mit 750 ml Ethylacetat/n-Hexan im Verhältnis 1:2 eluiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer bei 35°C zu 48,2 g Rohprodukt eingengt.

Rohausbeute: 48,2 g; 104% d.Th.

LC-MS (Methode K): $R_t = 3,70$ min 537,2 [M+H]⁺

Beispiel 8

(5S)-5-{[2-(4-Cyanphenyl)ethyl][2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril



In einem 1 L Kolben wurden 48,2 g (maximal 86,1 mmol) (5S)-5-{[2-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)ethyl][2-(4-cyanophenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril (Beispiel 7) in 550 ml Methanol suspendiert und 101,8 g konz. Salzsäure zugegeben. Die Lösung über Nacht bei RT gerührt, unter Kühlung wurden 150,9 g 30 %ige Ammoniak-Lösung zugegeben, und das Gemisch am Rotationsverdampfer bei 40°C eingengt. Der feste Rückstand wurde in

-56-

480 ml VE-Wasser und 250 ml Dichlormethan 30 min bei RT gerührt, die organische Unterphase wurde mit 450 ml Wasser gewaschen und bei 35°C am Rotationsverdampfer zu 27,9 g eingengt.

Ausbeute: 27,9g; 76,8% d. Th.

Enantiomeren-Reinheit (HPLC Methode A): 91,4% ee

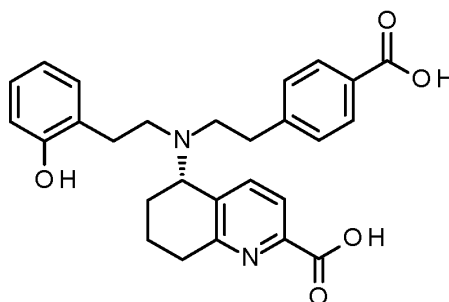
- 5 Der Rückstand wurde in 100 ml Methanol / 10 ml VE-Wasser 15 min unter Rückfluss erhitzt, die Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 2h gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit 15 ml Methanol gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 12,96 g; 35,6% d. Th.

Enantiomeren-Reinheit (HPLC Methode A): 98,6% ee

10 Beispiel 9

(5S)-5-{[2-(4-Carboxyphenyl)ethyl][2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure



Methode A:

- 15 In einem 25 ml Kolben wurde 1,0 g (2,4 mmol) (5S)-5-{[2-(4-Cyanphenyl)ethyl][2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril (Beispiel 8) in 5,79 g konz. Salzsäure suspendiert und 24 h bei 100°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde direkt in die nächste Reaktionsstufe (Beispiel 10) eingesetzt.

Methode B:

- 20 In einem 6 L Kolben mit Gaswäscher (Befüllung: 600 g Ethanolamin, 1200 g Natronlauge 5%ig, 1200 g Isopropanol und ca. 0,5g Bromthymolblau) wurden 332,5 g (0,76 mol) (5S)-5-{[2-(4-Cyanphenyl)ethyl][2-(2-methoxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril (Beispiel 4) in 3210 g (2,15 ml) Bromwasserstoffsäure 48%ig auf 108°C erhitzt und 24 h gerührt. Die Lösung wurde auf 25°C gekühlt und zweimal mit je 650 ml Dichlormethan gewaschen. Die untere wässrige Produktphase

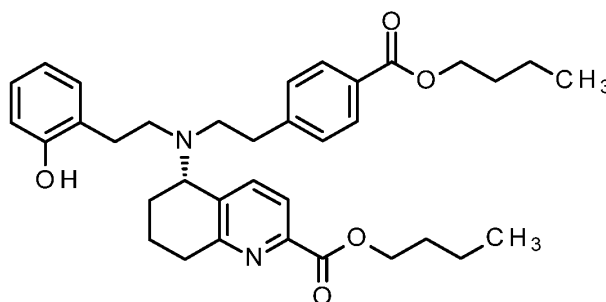
-57-

wurde in die nächste Stufe (Beispiel 10) eingesetzt. Für analytische Zwecke wurde eine Probe aufgereinigt.

LC-MS (Methode H): $R_t = 0,73$ min, 461,2 [M+H]⁺

Beispiel 10

- 5 Butyl-(5S)-5-({2-[4-(butoxycarbonyl)phenyl]ethyl}[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carboxylat



Methode A:

- In einem 6 L Kolben wurden zur wässrigen Produktphase ((5S)-5-{{2-[4-Carboxyphenyl]ethyl}[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (Beispiel 9) 1,5 L n-Butanol gegeben, die Lösung wurde zum Sieden erhitzt und das Butanol-Wassergemisch unter kontinuierlicher Zugabe von 6 L Butanol bis zum Erreichen einer Kopftemperatur von 117°C abdestilliert. Es wurde auf Raumtemperatur gekühlt, die ausgefallenen Salze wurden abgesaugt und der Filterkuchen mit 600 ml Butanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden am Rotationsverdampfer bei 65°C in Vakuum zu 521,7 g eingeengt. Der Rückstand wurde mit 2,2 L Ethylacetat und 1,1 L wässriger Ammoniaklösung 14%ig 30 min gerührt, die organische Phase wurde abgetrennt, zweimal mit je 1 L Wasser gewaschen und bei 40°C am Rotationsverdampfer im Vakuum zu 409,6 g Öl eingeengt.

- Das Öl wurde in 500 ml Dichlormethan gelöst und mit weiteren 8 L Dichlormethan und anschließend 2 L Methanol über einen Filter, belegt mit 1 kg Kieselgel, filtriert. Die Produktlösung wurde am Rotationsverdampfer zu 337,8 g Öl eingeengt.

Ausbeute: 337,8g; 77,6% d. Th

LC-MS (Methode H): $R_t = 1,34$ min, 573,3 [M+H]⁺

Für analytische Zwecke wurde eine Probe aufgereinigt.

- ¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ 1.06 (m, 6H), 1.36 – 1.53 (m, 4H), 1.65 – 1.91 (m, 6H), 2.05 – 2.31 (m, 2H), 2.63 – 3.31 (m, 10H), 4.19 – 4.34 (m, 2H), 4.34 – 4.48 (m, 3H), 6.69 – 6.83 (m, 1H), 6.88

– 6.96 (m, 2H), 7.08 – 7.21 (m, 3H), 7.71 – 7.85 (m, 1H), 7.85 – 7.97 (m, 2H), 8.00 – 8.15 (m, 1H), 10.40 – 10.59 (br. s, 1H)ppm.

Methode B

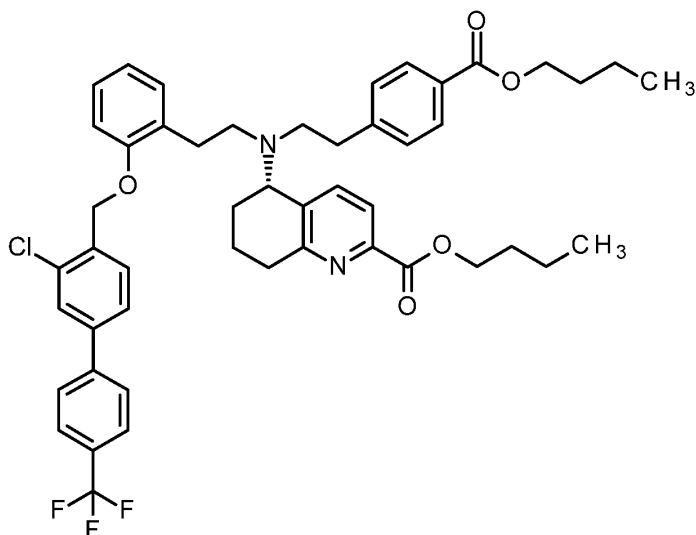
Im inertisierten 2L-Reaktor wurde R-Hydroxy-tetrahydroquinolin-carbonitril (5R)-5-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carbonitril (Beispiel 3) (40 g, 1.0 eq.) in Dichlormethan (850 mL) vorgelegt. Es wurde Diisopropylamin (3.0 eq., 69.6 g) zugegeben und die Lösung auf $T_{\text{Mantel}} = -90^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Bei $T_{\text{innen}} = -77$ bis -67°C wurde in ca. 1 h eine Lösung aus Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.5 eq., 60 mL) und Dichlormethan (150 mL) zudosiert. Anschließend wurde 45 min nachgerührt. Dann wurde bei $T_{\text{innen}} = -78$ bis -70°C in ca. 30 min eine Lösung aus 4-(2-{[2-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}ethyl)benzonitril (Beispiel 6) (1.05 eq., 70 g) und Dichlormethan (200 mL) zudosiert. Anschließend wurde 1.5 h nachgerührt. Dann wurde in 1 h auf $T_{\text{innen}} = 20^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Im zweiten 2L-Reaktor wurde 3,6%ige Salzsäure (610 mL) vorgelegt. Es wurde die Reaktionsmischung zugegeben und 5 min nachgerührt. Man liess die Phasen absetzen und trennte die wässrige Phase ab (wird verworfen). Die org. Phase wurde bei Normaldruck und $T_{\text{Mantel}} = 60^{\circ}\text{C}$ bis zur Rührbarkeitsgrenze eingengt. Es wurde 25%ige Salzsäure zugegeben und bei Normaldruck und $T_{\text{Mantel}} = 85^{\circ}\text{C}$ bis zum Versiegen abdestilliert. Anschließend wurde auf Rückfluss ($T_{\text{innen}} = 103^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{Mantel}} = 125^{\circ}\text{C}$) erwärmt und 5 h nachgerührt. Dann wurde auf $T_{\text{innen}} = 40^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und für 14 Stunden nachgerührt. Anschließend wurde die entstandene Suspension abfiltriert und zum Filtrat n-Butanol (800 ml) zugegeben und bei 500 mbar und bis zum Erreichen einer Innentemperatur von $T_{\text{innen}} = 88^{\circ}\text{C}$ eingengt. Es wurde wieder n-Butanol (800 mL) zugegeben und bei gleichen Bedingungen bis $T_{\text{innen}} = 90^{\circ}\text{C}$ eingengt. Es wurde nochmal n-Butanol (800 mL) zugegeben und bei gleichen Bedingungen bis $T_{\text{innen}} = 102^{\circ}\text{C}$ eingengt. Es wurde ein letztes Mal n-Butanol (800 mL) zugegeben und bei gleichen Bedingungen bis zur Rührbarkeitsgrenze eingengt. Die Lösung wurde auf $T_{\text{innen}} = 22^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Es wurden Ethylacetat (800 mL), VE-Wasser (400 mL) und Kaliumcarbonat (44 g) zugegeben und 10 min nachgerührt. Man liess die Phasen absetzen und trennt die wässrige Phase ab (wird verworfen). Zur org. Phase wurde VE-Wasser (385 mL) und Natriumchlorid (43 kg) gegeben und 10 min nachgerührt. Man liess die Phasen absitzen und trennte die wässrige Phase ab (wird verworfen). Zur org. Phase wurde VE-Wasser (200 mL) gegeben und 10 min nachgerührt. Man liess die Phasen absetzen und trennte die wässrige Phase ab (wird verworfen). Die org. Phase wurde im Vakuum bei 120 mbar und $T_{\text{Mantel}} = 45 - 55^{\circ}\text{C}$ bis zur Rührbarkeitsgrenze eingengt. Die Lösung wurde auf $T_{\text{innen}} = 22^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und abgefüllt.

Ausbeute: 68.3 kg Lösung mit 23.1% Gehalt, 52%

Reinheit (Fläche): 66.6% (Methode N, R_t : 11 min)

Beispiel 11

Butyl-(5S)-5-({2-[4-(butoxycarbonyl)phenyl]ethyl}[2-(2-{[3-chlor-4'-(trifluormethyl)]biphenyl]-4-yl]methoxy}phenyl)ethyl)amino)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carboxylat



- 5 In einem 6 L Kolben wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 337 g (0,56 mol) Butyl-(5S)-5-({2-[4-(butoxycarbonyl)phenyl]ethyl}[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-2-carboxylat (Beispiel 10) in 3765 g Acetonitril 197,2 g (0,56 mol) 4-(Brommethyl)-3-chlor-4'-(trifluormethyl)[biphenyl] gegeben. Zur Lösung wurden 551,3 g (1,70 mol) Caesiumcarbonat gegeben und 21 h bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Anschließend wurden die Salze abgesaugt, mit 600 ml
- 10 Acetonitril gewaschen und die vereinigten Filtrate am Rotationsverdampfer bei 40°C zu 484,4 g Öl eingeeengt.

Rohausbeute: 484,4g; 103% d. Th.

Enantiomeren-Reinheit (HPLC Methode B): 100,0% ee

LC-MS (Methode L): $R_t = 14,63$ min 841,36 $[M+H]^+$