

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Dezember 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/113290 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 207/40,
207/50, 405/12, 403/12, 401/12, A61K 31/40, A61P 31/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/005989

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Juni 2004 (03.06.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 26 918.5 16. Juni 2003 (16.06.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRUNNER, Nina
[DE/DE]; Steinhausenstr. 19, 45147 Essen (DE).
FREIBERG, Christoph [DE/DE]; Nüller Strasse 83,
42115 Wuppertal (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE];
Karolingerstr. 93, 40223 Düsseldorf (DE). NEWTON,
Ben [GB/GB]; Wyburn, 44 Bois Lane, Chesham Bois,
Amersham, Buckinghamshire HP6 6BX (GB). OT-
TENEDER, Michael [DE/CH]; Obere Gasse 12A,
CH-4144 Arlesheim (CH). PERNERSTORFER, Josef
[AT/DE]; Gerresheimer Str. 9, 40721 Hilden (DE).
POHLMANN, Jens [DE/DE]; Kronenstr. 14, 42285
Wuppertal (DE). SCHIFFER, Guido [DE/DE]; Neuer
Triebel 91, 42111 Wuppertal (DE). SHIMADA, Mit-
suyuki [JP/JP]; Laurel Court, Nara-Minami, Nara.,
630-8323 (JP). SVENSTRUP, Niels [DK/DE]; Lauren-
tiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE). ENDERMANN,

Rainer [DE/DE]; In den Birken 152A, 42113 Wuppertal
(DE). NELL, Peter [DE/DE]; Funckstr. 63, 42115 Wup-
pertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law & patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

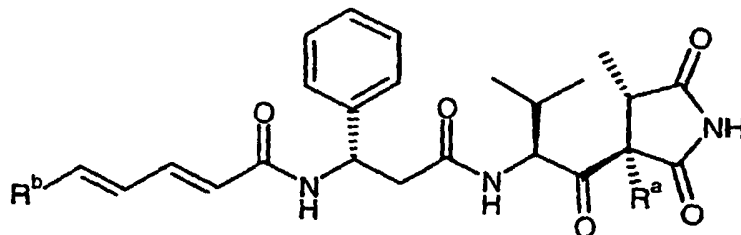
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED ALKYLAMIDES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE ALKYLAMIDE



(57) Abstract: The invention relates to compounds, method for producing them, pharmaceutical compositions comprising them and the use thereof in the treatment and/or prophylaxis of human or animal diseases, especially bacterial infectious diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeuti-

sche Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren, insbesondere bakteriellen Infektionskrankheiten (Formula I).

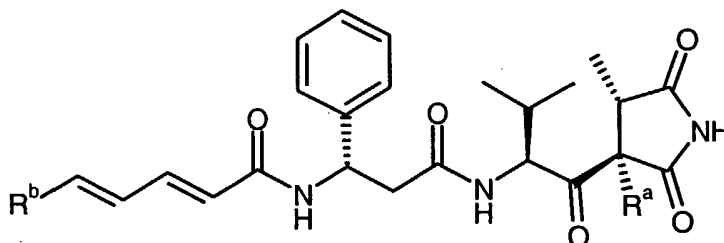
WO 2004/113290 A1

Substituierte Alkylamide

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren, insbesondere bakteriellen Infektionskrankheiten.

Die Naturstoffe Moiramid B ($R^a = \text{Wasserstoff}$, $R^b = \text{Methyl}$) und Andrimid ($R^a = \text{Wasserstoff}$, $R^b = \text{Propenyl}$) sind als antibakteriell wirksam beschrieben, während Moiramid C ($R^a = \text{Hydroxy}$, $R^b = \text{Propenyl}$) unwirksam ist. (A. Fredenhagen, S. Y. Tamura, P. T. M. Kenny, H. Komura, Y. Naya, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 4409-4411; J. Needham, M. T. Kelly, M. Ishige, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 2058-2063; M. P. Singh, M. J. Mroczenski-Willey, D. A. Steinberg, R. J. Andersen, W. M. Maiese, M. Greenstein, *J. Antibiot.*, 1997, 50(3), 270-273). Die Isolierung und antibakterielle Wirksamkeit von Andrimid ist auch in EP-A-250 115 beschrieben. JP 01301657 beschreibt die Verwendung von Andrimid und einiger amidischer Derivate als agrochemische Antibiotika.

Die Synthese von Andrimid wird in A. V. Rama Rao, A. K. Singh, Ch. V. N. S. Varaprasad, *Tetrahedron Letters*, 1991, 32, 4393-4396 beschrieben, diejenige von Moiramid B und Andrimid in S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1998, 2635-2643.

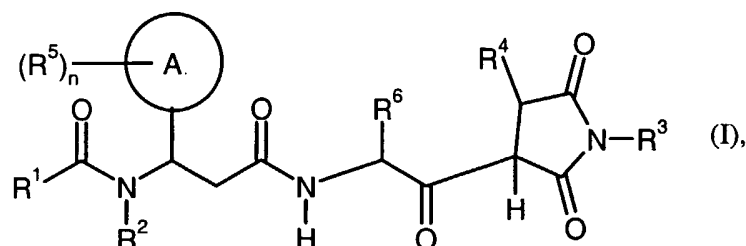


Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine bessere und wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue und alternative Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antibakterieller Wirkung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Derivate dieser Verbindungsklasse, worin der Amidsubstituent in der beta-Phenylalanin-Amidgruppe durch substituierte Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl Amide oder Cycloalkyl oder Heterocyclyl Amide ersetzt wird, antibakteriell wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



worin

R^1 Alkyl bedeutet,

- 5 wobei Alkyl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten R^{1-1} , wobei die Substituenten R^{1-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Alkylamino, Phenylamino, Diphenylamino, Benzylamino, Cyano, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Benzyloxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino, Alkyl-
- 10 aminocarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkoxy-carbonylamino und Aminosulfonyl,

oder

R^1 Alkenyl bedeutet,

- wobei Alkenyl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten R^{1-2} , wobei die Substituenten R^{1-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,
- 15 Nitro, Amino, Alkylamino, Phenylamino, Diphenylamino, Benzylamino, Cyano, Trifluor-methyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Benzyloxy, Hydroxy-carbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Phenylaminocarbonyl, Alkoxy-carbonylamino und Aminosulfonyl,

oder

20 R^1 Alkynyl bedeutet,

- wobei Alkynyl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten R^{1-3} , wobei die Substituenten R^{1-3} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,
- 25 Nitro, Amino, Alkylamino, Phenylamino, Diphenylamino, Benzylamino, Cyano, Trifluor-methyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Benzyl-oxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkyl-aminocarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkoxy-carbonylamino und Aminosulfonyl,

oder

R¹ Cycloalkyl oder Heterocyclyl bedeutet,

wobei Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R¹⁻⁴,

5 wobei die Substituenten R¹⁻⁴ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Alkylamino, Phenylamino, Diphenylamino, Benzylamino, Cyano, Alkyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Benzyloxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylamino-
10 carbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkoxy-carbonylamino und Aminosulfonyl,

oder

zwei Substituenten R¹⁻⁴ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Phenyl bilden, wobei dieses Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1
15 oder 2 Substituenten R¹⁻⁴⁻¹, wobei die Substituenten R¹⁻⁴⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Alkylamino, Cyano, Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

R² Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R³ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl, C₁-C₃-Alkoxy, Benzyloxy, C₁-C₆-
20 Alkylamino, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino, Benzylcarbonylamino oder Benzyloxycarbonylamino bedeutet,

R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet,

R⁵ Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl
25 oder Heteroaryl bedeutet,

oder

zwei Substituenten R⁵ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Cycloalkyl oder Heterocyclyl bilden, wobei dieses Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R⁵⁻¹, wobei die Substituenten R⁵⁻¹

unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy,

R⁶ Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclyl bedeutet,

5 wobei R⁶ substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R⁶⁻¹, wobei die Substituenten R⁶⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy,

n eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 oder 3 die Reste R⁵ gleich oder verschieden sein können,

A Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

10 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formel (Ia) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) und/oder (Ia) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, 15 Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) und/oder (Ia) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft daher die Enantiomeren oder 20 Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

25 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure,

Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

10 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

15 Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkoxycarbonyl und Alkoxycarbonylamino stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 6, besonders bevorzugt 1 bis 4, ganz besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

20 Alkenyl steht für einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit in der Regel 2 bis 8, bevorzugt 2 bis 6, besonders bevorzugt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Vinyl, Allyl, Prop-1-en-1-yl, Isopropenyl, But-1-en-1-yl, But-2-en-1-yl, Buta-1,2-dien-1-yl, Buta-1,3-dien-1-yl und Penta-1,3-dien-1-yl.

25 Alkynyl steht für einen linearen oder verzweigten Alkynylrest mit in der Regel 2 bis 8, bevorzugt 2 bis 6, besonders bevorzugt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Ethynyl, Propargyl (2-Propinyl), 1-Propinyl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

30 Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, wobei die Alkylsubstituenten unabhängig voneinander in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, beispielhaft und

vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino. C₁-C₃-Alkylamino steht beispielsweise für einen
5 Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, wobei die Alkylsubstituenten unabhängig voneinander in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, bei-
10 spielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl. C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoff-
15 atomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkenyloxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Vinyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Prop-1-en-1-yloxycarbonyl, Isopropenyloxycarbonyl, But-1-en-1-yloxycarbonyl, But-2-en-1-yloxy-
20 carbonyl, Buta-1,2-dienyloxycarbonyl und Buta-1,3-dienyloxycarbonyl.

Alkylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert.-Butyl-carbonylamino, n-Pentylcarbonylamino und n-Hexylcarbonylamino.

Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, tert-Butoxy-carbonyl, n-Pentoxy-carbonyl und n-Hexoxy-
25 carbonyl.

Alkoxy-carbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino, Isopropoxy-carbonylamino, tert-Butoxy-carbonylamino, n-Pentoxy-carbonylamino und n-Hexoxy-carbonylamino.

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl sind genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.
30

Cycloalkenyl steht für eine Cycloalkenylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkenyl sind genannt Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und Cycloheptenyl.

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Aryloxy steht für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Phenoxy, Naphthyloxy und Phenanthrenyloxy.

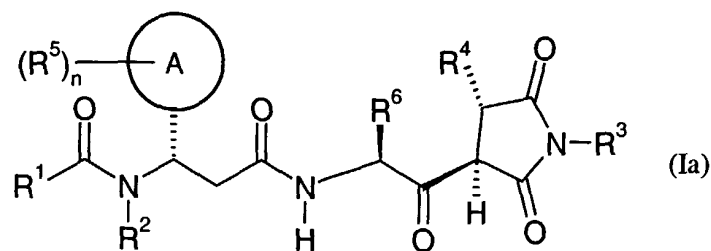
Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Tetrahydrothienyl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Pyranyl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyranyl, Morpholin-1-yl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Perhydroazepinyl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Fluor und Chlor.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, welche der Formel



entsprechen, worin R^1 bis R^6 , A und n die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben, und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen, bei
 5 denen

R^1 Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten R^{1-1} , wobei die Substituenten R^{1-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Phenylamino, Diphenylamino, Benzylamino, Cyano, Trifluormethyl,
 10 Cycloalkyl, Heterocyclyl, Phenyl, Naphthyl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkenylamino-carbonyl und Alkoxy-carbonylamino,

oder

R^1 Alkenyl bedeutet,

wobei Alkenyl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten R^{1-2} , wobei die Substituenten R^{1-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Phenylamino, Diphenylamino, Benzylamino, Cyano, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Phenylaminocarbonyl und
 20 Alkoxy-carbonylamino,

oder

R^1 Alkinyl bedeutet,

wobei Alkinyl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten R^{1-3} , wobei die Substituenten R^{1-3} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Phenylamino, Diphenylamino, Benzylamino, Cyano, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Phenyl, Naphthyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy,
 25

Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkenyloxycarbonyl und Alkoxy-carbonylamino,

oder

R¹ Cycloalkyl oder Heterocyclyl bedeutet,

5 wobei Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R¹⁻⁴,

10 wobei die Substituenten R¹⁻⁴ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Phenylamino, Diphenylamino, Benzylamino, Cyano, Alkyl, Trifluormethyl, Heterocyclyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkenyloxycarbonyl und Alkoxy-carbonylamino,

oder

15 zwei Substituenten R¹⁻⁴ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Phenyl bilden, wobei dieses Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R¹⁻⁴⁻¹, wobei die Substituenten R¹⁻⁴⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Cyano, Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

20 R² Wasserstoff bedeutet,

R³ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Methyl, C₁-C₃-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylamino bedeutet,

R⁴ Methyl bedeutet,

25 R⁵ Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylamino-carbonyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl bedeutet,

oder

zwei Substituenten R⁵ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Cycloalkyl oder Heterocyclyl bilden,

R⁶ C₂-C₇-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet,

wobei R⁶ substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R⁶⁻¹, wobei die Substituenten R⁶⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Alkyl und Alkoxy,

5 n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 die Reste R⁵ gleich oder verschieden sein können,

und

A Phenyl, Naphthyl oder 5-, 6-, 9- oder 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet.

10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

R¹ C₁-C₅-Alkyl bedeutet,

15 wobei Alkyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten R¹⁻¹, wobei die Substituenten R¹⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Phenylamino, Cyano, Trifluormethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, Naphthyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Aminocarbonyl und C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl,

oder

R¹ C₂-C₅-Alkenyl bedeutet,

20 wobei Alkenyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten R¹⁻², wobei die Substituenten R¹⁻² unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Phenylamino, Cyano, Trifluormethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Aminocarbonyl und C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl,

oder

25 R¹ C₂-C₅-Alkynyl bedeutet,

wobei Alkynyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten R¹⁻³, wobei die Substituenten R¹⁻³ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Phenylamino, Cyano, Trifluormethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, 5-

oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Aminocarbonyl und C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl,

oder

R¹ C₃-C₆-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

5 wobei Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R¹⁻⁴,

wobei die Substituenten R¹⁻⁴ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Aminocarbonyl und C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl,

10

oder

zwei Substituenten R¹⁻⁴ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Phenyl bilden,

R² Wasserstoff bedeutet,

15 R³ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Methylamino oder Dimethylamino bedeutet,

R⁴ Methyl bedeutet,

R⁵ Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

20 oder

zwei Substituenten R⁵ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Benzodioxol oder ein 1,4-Benzodioxan bilden,

R⁶ C₃-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl bedeutet,

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

25 wobei bei n gleich 2 die Reste R⁵ gleich oder verschieden sein können,

und

A Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furanyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

R¹ C₁-C₄-Alkyl bedeutet,

5 wobei Alkyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten R¹⁻¹, wobei die Substituenten R¹⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Phenylamino, Cyano, Trifluormethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, Naphthyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Aminocarbonyl und C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl,

10 oder

R¹ C₂-C₅-Alkenyl bedeutet,

wobei Alkenyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten R¹⁻², wobei die Substituenten R¹⁻² unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Phenylamino, Cyano, Trifluormethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, 5-
15 oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Aminocarbonyl und C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl,

oder

R¹ Ethinyl bedeutet,

wobei Ethinyl substituiert ist mit einem Substituenten R¹⁻³, wobei der Substituent R¹⁻³ ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Phenyl und 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl,
20

oder

R¹ C₃-C₆-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 2 Substituenten, die zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Phenyl bilden,

25 R² Wasserstoff bedeutet,

R³ Wasserstoff, Amino, Methyl, Methylamino oder Dimethylamino bedeutet,

R⁴ Methyl bedeutet,

R⁵ Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

R⁶ Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, tert.-Butyl oder Cyclopentyl bedeutet,

n eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5 und

A Phenyl bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R¹ Methyl, Ethyl oder Propyl bedeutet, wobei Methyl, Ethyl und Propyl substituiert sind mit 1 oder 2 Substituenten R¹⁻¹, wobei die Substituenten R¹⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Amino, Phenylamino, Phenyl, Naphthyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Tetrahydrofuranyl. Ein bevorzugtes Tetrahydrofuranyl ist dabei Tetrahydrofuran-2-yl.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R¹ Ethenyl, Buta-1,3-dien-1-yl oder Penta-1,3-dien-1-yl bedeutet, wobei Ethenyl, Buta-1,3-dien-1-yl und Penta-1,3-dien-1-yl substituiert sind mit einem Substituenten R¹⁻², wobei der Substituent R¹⁻² ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₃-Alkoxy-carbonyl, Phenylamino-carbonyl und Cyano.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R¹ Phenylethynyl bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet, wobei Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl mit einem Substituenten Phenyl substituiert sein können.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R¹ 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl oder Indolinyl bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R² Wasserstoff bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R³ Wasserstoff oder Amino bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R⁴ Methyl bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen n die Zahl Null bedeutet.

- 5 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R⁶ C₃-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl bedeutet, insbesondere Isopropyl, Isobutyl, 1-Methylpropyl oder Cyclopentyl, ganz besonders Isopropyl oder Cyclopentyl.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen A Phenyl bedeutet.

- 10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch folgende Verbindungen:

(2E,4E)-2-Cyano-N-[(1S)-3-((1S)-1-cyclopentyl-2-[(3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl]-2,4-hexadienamid

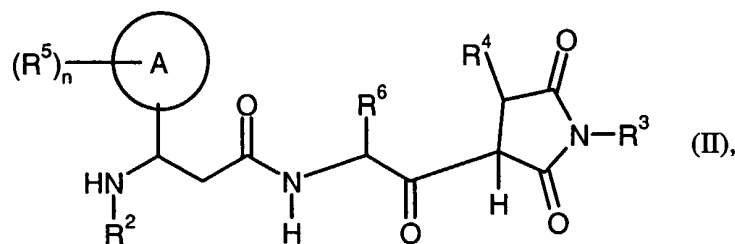
N-[(1S)-3-((1S)-1-Cyclopentyl-2-[(3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl]-3-phenyl-2-propinamid

- 15 (3S)-N-((1S)-2-Methyl-1-[[[(3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]carbonyl]-propyl]-3-[(2-naphthylacetyl)amino]-3-phenylpropanamid

(3S)-N-((1S)-1-[[[(3R,4S)-1-Amino-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-methylpropyl]-3-[[anilino(phenyl)acetyl]amino]-3-phenylpropanamid

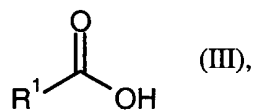
- 20 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei

[A] Verbindungen der Formel



worin R² bis R⁶, A und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

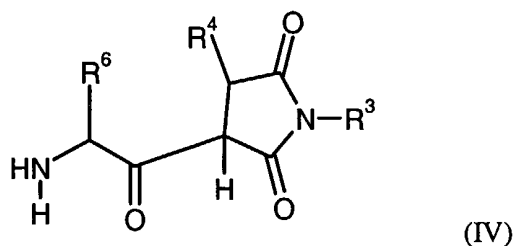
mit Verbindungen der Formel



worin R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist, wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden,

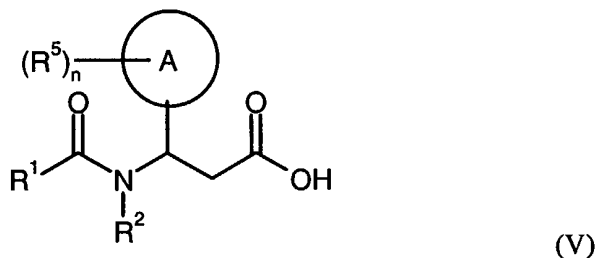
oder

5 [B] Verbindungen der Formel



worin R³, R⁴ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



- 10 worin R¹, R², R⁵, A und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form in den obengenannten Verfahren sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid

- 15 (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloro-
- 20 format, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxo-tri(dimethyl-

amino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen geeignet.

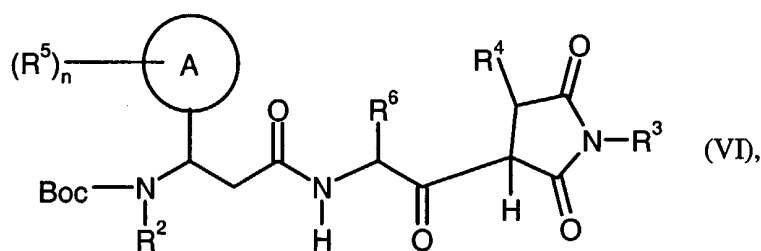
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Bevorzugt ist die Verwendung von HATU mit Diisopropylethylamin und von EDC mit HOBt und Triethylamin.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan oder eine Mischung von Dichlormethan und Dimethylformamid.

Verfahren [A]

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



20

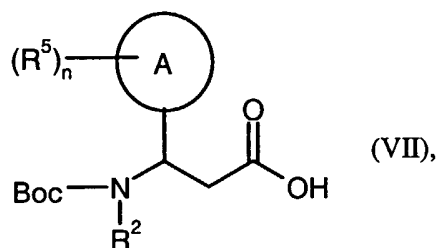
worin R² bis R⁶, A und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Säure, insbesondere mit Salzsäure oder Trifluoressigsäure versetzt werden. Die Verbindungen der Formel (II) fallen dabei in Form der entsprechenden Salze an, z.B. in Form ihrer Hydrochloride und können in dieser Form weiter eingesetzt werden oder durch chromatographische Reinigung in ihre salzfreie Form überführt werden.

25

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Salzsäure in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (IV) mit Verbindungen der Formel



10 worin R^2 , R^5 , A und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

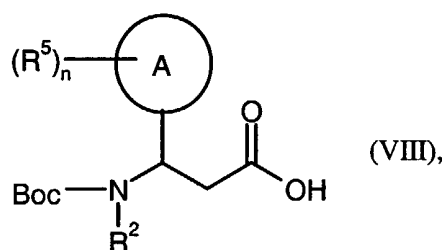
Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxo-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen geeignet.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Bevorzugt ist die Verwendung von HATU mit Diisopropylethylamin und von EDC mit HOBt und Triethylamin.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan oder eine Mischung von Dichlormethan und Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R^3 , R^4 und R^6 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Säure, insbesondere mit Salzsäure oder Trifluoressigsäure versetzt werden.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Salzsäure in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

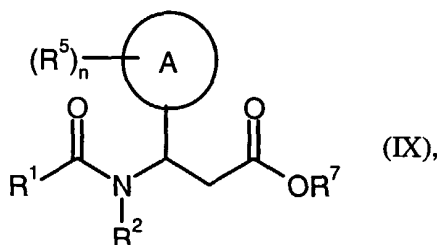
Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Vorschriften hergestellt werden. (Bzgl. der Darstellung von aromatischen beta-Aminosäuren s. z.B. S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1079-1083; S. G. Davies et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 1153-1155; V. A. Soloshonok et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 1601-1610; bzgl. der Umsetzung zu den tert-Butoxycarbonyl-geschützten Verbindungen s. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edt. 1999, J. Wiley & Sons, Inc.).

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden. (Vgl. z.B. S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635-2643; A. V. Rama Rao, A. K. Singh, Ch. V. N. S. Varaprasad, *Tetrahedron Letters*, 1991, 32, 4393-4396).

- 5 Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. E5, Carbonsäuren und Carbonsäure-Derivate, Thieme Verlag, Stuttgart, 1985).

Verfahren [B]

- 10 Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

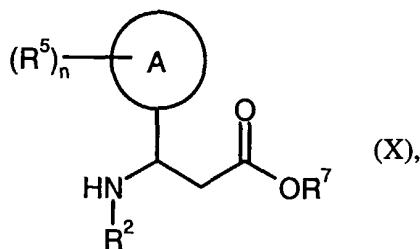


worin R^1 , R^2 , R^5 , A und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

R^7 für einen Alkylrest steht, verseift werden.

- 15 Die Verseifung kann nach Standardverfahren durchgeführt werden, z.B. bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser mit 40 %iger Natronlauge oder mit 10 %iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung in einem Gemisch aus Dioxan und Wasser.

Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



- 20 worin R^2 , R^5 , R^7 , A und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (III), wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form in den obengenannten Verfahren sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-
5 Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-
10 ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen
15 geeignet.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-
20 Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Bevorzugt ist die Verwendung von HATU mit Diisopropylethylamin und von EDC mit HOBt und Triethylamin.

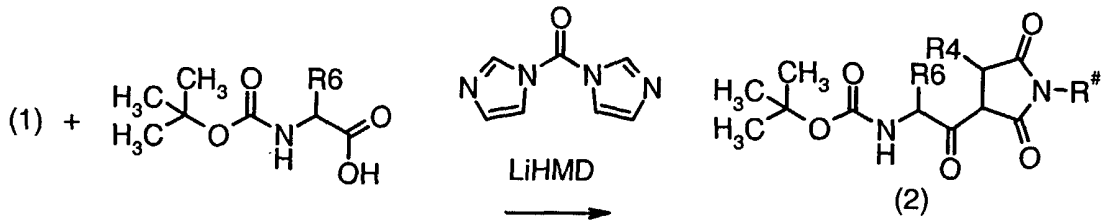
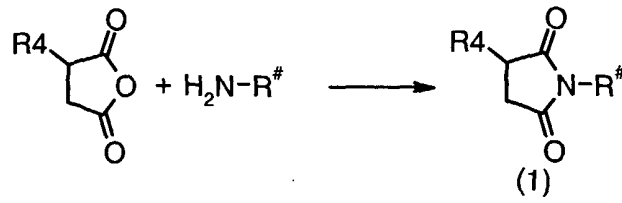
Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder
25 Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan oder eine Mischung von Dichlormethan und Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren
30 hergestellt werden (Bzgl. der Darstellung von aromatischen beta-Aminosäuren und ihrer Umwandlung in die entsprechenden Alkylester s. z.B. S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1079-1083; S. G. Davies et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 1153-1155;

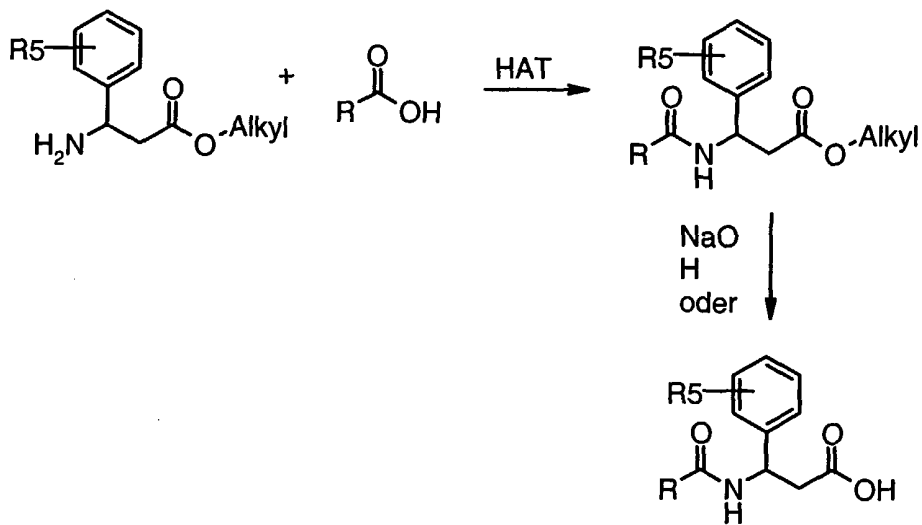
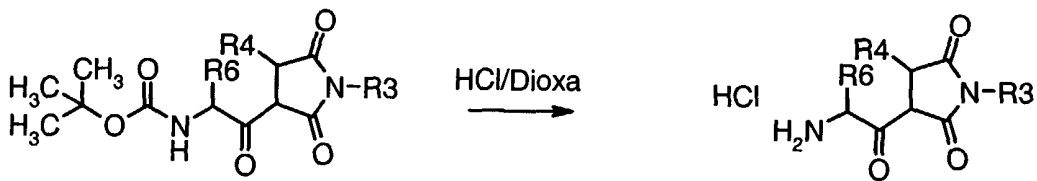
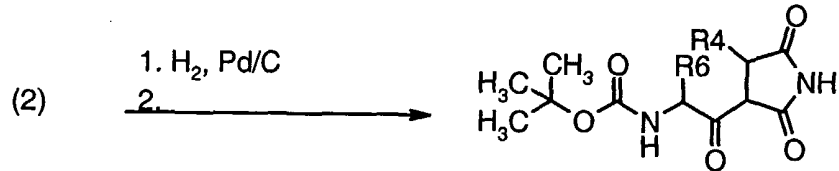
V. A. Soloshonok et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 1601-1610; S. J. Faulconbridge et al., *Tetrahedron Letters*, 2000, 41, 2679-2682).

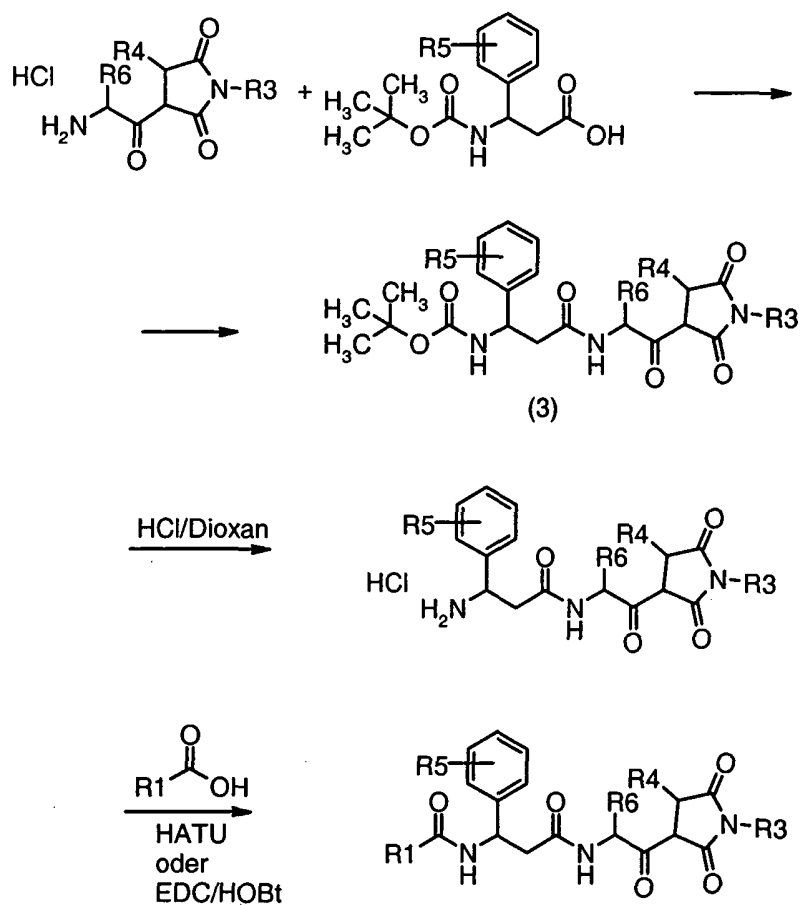
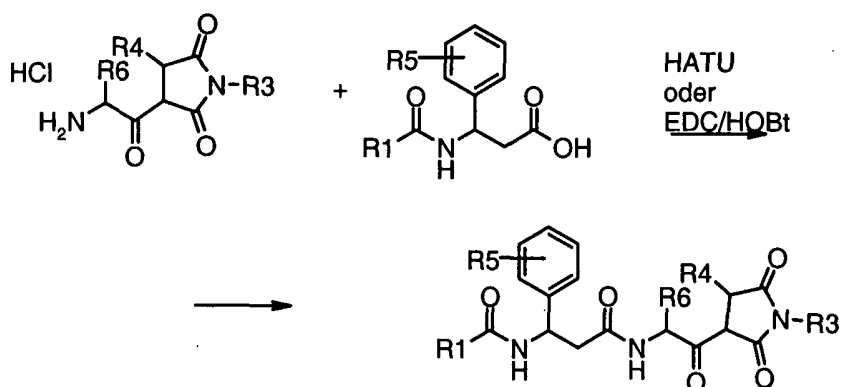
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgende Syntheschemata beispielhaft verdeutlicht werden.

Ausgangsverbindungen:



wenn R# =



Herstellungsbeispiele:**Methode A****Methode B**

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der Formel (I) zur Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere bakterieller Erkrankungen, sowie Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der Formel (I) und Hilfsstoffe und auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen.

- 5 Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Zubereitungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

10 Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*), Enterokokken (*E. faecalis*, *E. faecius*) und Streptokokken (*Strept. agalactiae*, *Strept. pneumoniae*); gram-negative Kokken (*Neisseria gonorrhoeae*) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobakteriaceen, z.B. 15 *Escherichia coli*, *Hämophilus influenzae*, *Citrobacter* (*Citrob. freundii*, *Citrob. diversus*), *Salmonella* und *Shigella*; ferner Klebsiellen (*Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*), *Enterobacter* (*Ent. aerogenes*, *Ent. agglomerans*), *Hafnia*, *Serratia* (*Serr. marcescens*), *Providencia*, *Yersinia*, sowie die Gattung *Acinetobacter*. Darüber hinaus umfasst das antibakterielle Spektrum strikt anaerobe Bakterien wie z.B. *Bacteroides fragilis*, Vertreter der Gattung *Peptococcus*, 20 *Peptostreptococcus* sowie die Gattung *Clostridium*; ferner Mykoplasmen (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*) sowie Mykobakterien, z.B. *Mycobacterium tuberculosis*.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, 25 seien beispielsweise genannt:

Infektionskrankheiten beim Menschen wie z.B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfek- 30 tionen.

Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielhaft seien genannt:

Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;

Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosen, Genitalinfektionen;

- 5 Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervogel und andere): Mycoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische Lungenerkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

- 10 Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie z.B. Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothrix, Corynebakterien, Borrelia, Treponema, Nocardia, Rickettsie, Yersinia, erweitert.

- Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete
15 Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

- Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert
20 abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzügen versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

- Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer
25 Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Bevorzugt ist die parenterale, insbesondere die intravenöse Applikation.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, 5 Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), 10 Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 15 Stunden.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation 20 erfolgt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele

Reaktionsschemata, die bei Allgemeinen Vorschriften gezeigt werden, zeigen eine Auswahl an Beispielen, sind aber jeweils für alle Beispiele anwendbar, die darauf Bezug nehmen.

Abkürzungen:

Boc	tert.-Butoxycarbonyl
CDCl ₃	Deuterchloroform
DCI	Direkte Chemische Ionisation
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminoisopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
eq.	Äquivalent
ES	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
h	Stunde
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PS-DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin-Polystyrol (-Harz)
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

HPLC und LC-MS Methoden:

Methode 1: Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent A: 0.01 M HClO₄, Eluent B: Acetonitril, Gradient: → 0.5 min 98%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A.

5 **Methode 2:** Säule: Kromasil C18 60*2 mm, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent A: 0.01 M H₃PO₄, Eluent B: Acetonitril, Gradient: → 0.5 min 90%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A.

Methode 3: Säule: Kromasil C18 60*2 mm, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent A: 0.005 M HClO₄, Eluent B: Acetonitril, Gradient: → 0.5 min 98%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A.

10 **Methode 4:** Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 mlmin⁻¹, Eluent A: 0.6 g 30%ige Salzsäure/ 1 Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0.0 min 90%A → 4.0 min 10%A → 9 min 10%A.

Methode 5: Instrument Micromass Quattro LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A → 4 min 90% A → 6 min 90% A

Methode 6: Instrument Micromass Platform LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A → 4 min 90% A → 6 min 90% A.

20 **Methode 7:** Instrument Micromass Quattro LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A → 1 min 5% A → 5 min 90% A → 6 min 90% A.

25 **Methode 8:** Säule: Symmetry C18 2.1 mm x 150 mm, 5 µm, Säulenofen: 70°C, Fluss = 0.9 mlmin⁻¹, Eluent A: Acetonitril, Eluent B: 0.3 g 30%ige Salzsäure/ 1 Wasser, Gradient: 0.0 min 2% A → 2.5 min 95% A → 5 min 95% A.

Methode 9: Säule: Symmetry C18 3.9 mm x 150 mm, Säulenofen: 40°C, Fluss = 1.5 mlmin⁻¹, Eluent A: Wasser + 0.05% H₃PO₄, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0.0 min 10% B → 0.6 min 10% B → 3.8 min 100% B → 5.0 min 100% B.

- Methode 10:** Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B \rightarrow 5.0 min 10% B \rightarrow 6.0 min 10% B; Temperatur: 50°C, Fluss: 1.0 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.
- 5 **Methode 11:** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10%B \rightarrow 3.5 min 90%B \rightarrow 5.5 min 90% B; Ofen: 50 °C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.
- Methode 12:** Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B \rightarrow 4.5 min 10% B \rightarrow 5.5 min 10% B; Temperatur: 50°C, Fluss: 1.0 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.
- 10 **Methode 13:** Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 4.0 min 10% A \rightarrow 6.0min 10% A; Ofen: 40°C, Fluss: 0.5 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.
- 15 **Methode 14:** Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 4.0 min 10% A \rightarrow 6.0 min 10% A; Ofen: 40°C, Fluss: 0.5 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.
- 20 **Methode 15:** Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% B \rightarrow 4.0 min 90% B \rightarrow 6.0 min 90% B; Temperatur: 50°C, Fluss: 0.0 min 0.5 ml/min \rightarrow 4.0 min 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.
- 25 **Methode 16:** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0min 5%B 4.5min 90%B 5.5min 90%B; Ofen: 50 °C, Fluss: 1.0ml/, UV-Detektion: 210 nm.
- Methode 17:** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 μ m; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0min 5%B \rightarrow 2.0min 40%B \rightarrow 4.5min 90%B \rightarrow
- 30

5.5min 90%B; Ofen: 45 °C, Fluss: 0.0min 0.75ml/min → 4.5min 0.75ml/min → 5.5min 1.25ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

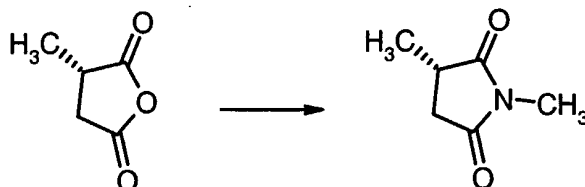
Methode 18: Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, 5 Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure ; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 19: Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100 ; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, 10 Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 20: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent 15 A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0min 5%B → 2.0min 40%B → 4.5min 90%B → 5.5min 90%B; Ofen: 45 °C; Fluss: 0.0min 0.75ml/min → 4.5min 0.75ml/min → 5.5min 1.25ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 21: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure / 20 l; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0min 0%B → 0.2min 0%B → 2.9min 70%B → 3.1min 90%B → 4.5min 90%B, Ofen: 50 °C, Fluss:0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 22: Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: UPTISPHERE HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, 25 Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

Ausgangsverbindungen:**Beispiel 1A**(3*S*)-1,3-Dimethyl-2,5-pyrrolidindion

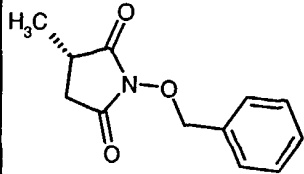
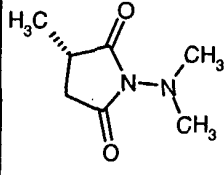
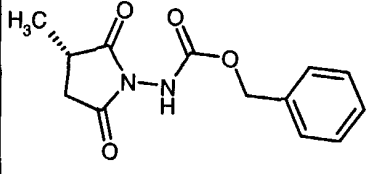
- 5 600 mg (5.26 mmol) (3*S*)-3-Methyldihydro-2,5-furandion (Darstellung: S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635 – 2643) werden zusammen mit 559 mg (0.77 ml, 5.52 mmol) Triethylamin in 5 ml Dichlormethan bei 0°C vorgelegt und mit 373 mg (5.52 mmol) Methylamin Hydrochlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann portionsweise mit 938 mg (5.78 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Es
- 10 wird 1.5 h bei Raumtemperatur und 30 min bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5%iger Salzsäure und Wasser gewaschen, die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt und das Produkt wird am Hochvakuum getrocknet. Es werden 605 mg des Produktes erhalten (88 % der Theorie).

MS (ES⁺): m/z (%) = 128 (M+H)⁺ (100).

- 15 HPLC (Methode 6): R_t = 0.81 min.

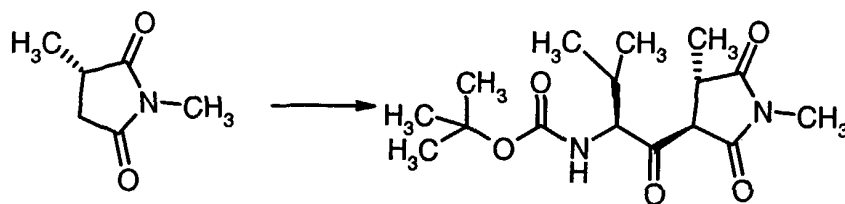
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.10 (dd, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 2.90-2.82 (m, 1 H), 2.32 (dd, 1 H), 1.35 (d, 3 H).

- Analog zu Beispiel 1A werden folgende Verbindungen durch Umsetzung von (3*S*)-3-Methyldihydro-2,5-furandion mit den entsprechenden primären Aminen, Hydroxylamin- oder
- 20 Hydrazinderivaten erhalten. Die Rohprodukte können durch RP-HPLC (Eluent: Wasser-Acetonitril, Gradient) gereinigt werden.

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
2A		219.24		HPLC (Methode 6): $R_t = 3.37$ min
3A		156.18	MS (ES+), m/z: 157 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 19): $R_t = 2.62$ min
4A		262.26	MS (ES+), m/z: 285 (M+Na) ⁺	HPLC (Methode 15): $R_t = 1.77$ min

Beispiel 5A

(3*R*,4*S*)-3-[(2*S*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-3-methylbutanoyl]-1,4-dimethyl-2,5-pyrrolidindion



5

684 mg (3.15 mmol) N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-valin und 561 mg (3.46 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol werden in 4 ml Tetrahydrofuran 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Gemisch werden dann 400 mg (3.15 mmol) (3*S*)-1,3-Dimethyl-2,5-pyrrolidindion gegeben und die gesamte Mischung wird innerhalb von 30 min zu 6.3 ml einer auf -65°C gekühlten 1 molarer Lösung von Lithium-hexamethyldisilazid in THF getropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere 15 min bei -65°C gerührt, bevor 6 ml gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben werden. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether verdünnt und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend eingengt. Das Rohprodukt wird durch RP-HPLC (Eluent: Wasser-

10

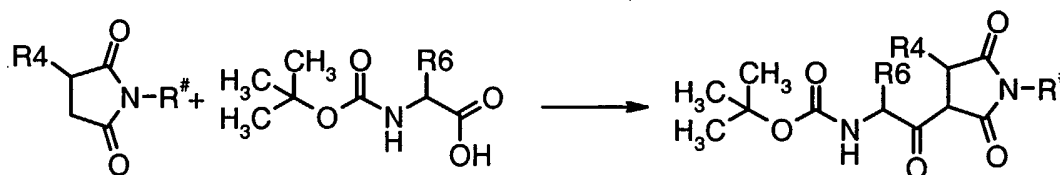
Acetonitril, Gradient) gereinigt. Es werden 223 mg (22 % der Theorie) des gewünschten Produkts erhalten.

MS (ES⁻): m/z (%) = 325 (M-H)⁻ (35).

HPLC (Methode 5): R_t = 3.99 min.

- 5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.70 (br. d, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 3.78 (d, 1 H), 3.47-3.30 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.50- 2.32 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.32 (d, 3 H), 1.02 (d, 3 H), 0.80 (d, 3 H).

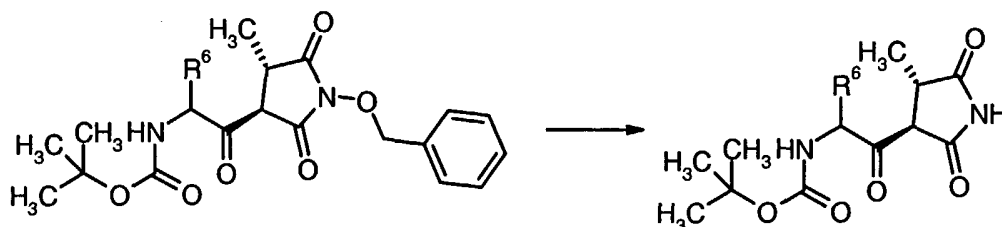
Allgemeine Vorschrift A: Umsetzung von N-tert.-Butoxycarbonyl-geschützten Aminosäuren mit 2,5-Pyrrolidindion Derivaten



- 10 Die N-tert.-Butoxycarbonyl-geschützte Aminosäure (1 eq.) und N,N-Carbonyldiimidazol (1.1 eq.) werden in Tetrahydrofuran (ca. 0.1 – 1 mol/l) 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Gemisch wird dann das 2,5-Pyrrolidindion (1 eq.) gegeben und die gesamte Mischung wird innerhalb von 30 min zu einer auf -65°C gekühlten 1 molaren Lösung von Lithium-hexamethyldisilazid (2 eq.) in THF getropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere 15 min bei -65°C gerührt, bevor
- 15 gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben wird. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether verdünnt und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch RP-HPLC (Eluent: Wasser-Acetonitril, Gradient) gereinigt.
- 20 Nach der Allgemeinen Vorschrift A können durch Umsetzung der entsprechenden N-tert.-Butoxycarbonyl-geschützten Aminosäuren (bzgl. der Darstellung von unnatürlichen alpha-Aminosäuren siehe z.B.: A. A. Cordi *et al.*, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 787-805; K. Mai, G. Patil, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4583-4586; N. A. Hassan, E. Bayer, J. C. Jochims, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1998, 3747-3757; bzgl. der tert.-Butoxycarbonyl-Schätzung siehe z.B.: T. W. Greene, P. G. M.
- 25 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edt. 1999, J. Wiley & Sons, Inc.) mit 2,5-Pyrrolidindionen (bzgl. der Darstellung von (3S)-1-(Benzyloxy)-3-methyl-2,5-pyrrolidindion siehe: S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635-2643) folgende Derivate erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
6A		444.53	MS (ES-), m/z: 443 (M-H) ⁻	HPLC (Methode 18): R _t = 4.11 min
7A		355.43	MS (ES+), m/z: 378 (M+Na) ⁺	HPLC (Methode 19): R _t = 4.12 min
8A		427.50	MS (ES-), m/z: 426 (M-H) ⁻	HPLC (Methode 20): R _t = 3.73 min
9A		430.51	MS (ES+), m/z: 453 (M+Na) ⁺	HPLC (Methode 20): R _t = 4.32 min
10A		461.51	MS (ES-), m/z: 460 (M-H) ⁻	HPLC (Methode 20): R _t = 3.32 min

Allgemeine Vorschrift B: Reduktive Entschützung von 1-Benzoyloxy-2,5-pyrrolidindionen

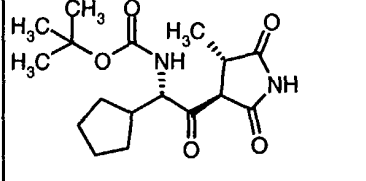
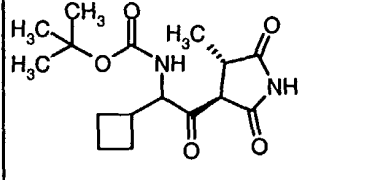


- 5 Die Entschützung erfolgt analog zu S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635 – 2643.

Das 1-Benzoyloxy-2,5-pyrrolidindion (1 eq) wird in Methanol gelöst (ca. 0.02 mol/l), mit einer katalytischen Menge Palladium-Kohle (10%) versetzt und 1 h unter Wasserstoffatmosphäre

(Normaldruck) gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch filtriert und eingengt. Der Rückstand wird in Acetonitril gelöst (ca. 0.05 mol/l) und zu einer Lösung von 2-Bromacetophenon (1 eq) in Acetonitril (ca. 0.03 mol/l) bei Raumtemperatur getropft. Danach werden über einen Zeitraum von 2 h 1.5 eq Triethylamin in Acetonitril (ca. 0.35 mol/l) zu der Reaktionsmischung getropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, eingengt und das Rohprodukt wird mittels RP-HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser + 0.3 ml 37%ige Salzsäure/l, Gradient) gereinigt.

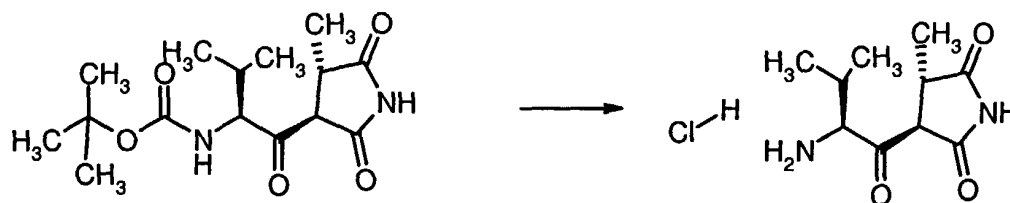
Nach der Allgemeinen Vorschrift B können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
11A		338.40	MS (ES-), m/z: 337 (M-H) ⁻	HPLC (Methode 17): R _t = 3.57 min
12A		324.38	MS (ES-), m/z: 323 (M-H) ⁻	HPLC (Methode 19): R _t = 4.02 min

10

Beispiel 13A

(3R,4S)-3-[(2S)-2-Amino-3-methylbutanoyl]-4-methyl-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid



Zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 4.40 g (14.09 mmol) (3R,4S)-3-[(2S)-2-(tert-Butoxycarbonyl)amino-3-methylbutanoyl]-4-methyl-2,5-pyrrolidindion (Darstellung: S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635 – 2643) in Dioxan werden 35 ml 4N Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan getropft. Nach Ende der Zugabe wird die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt, bevor die Mischung im Vakuum eingengt wird. Das

15

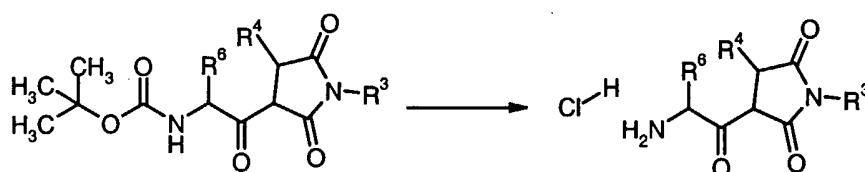
Rohprodukt kann direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden. Gegebenenfalls wird der Rückstand mit Diethylether behandelt und die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.99 g (86 % der Theorie).

5 MS (ES+): m/z (%) = 213 (M+H)⁺ (100).

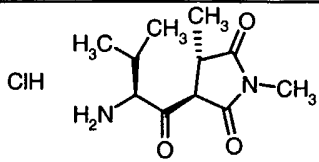
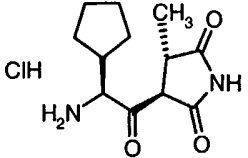
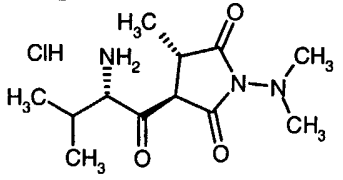
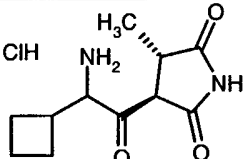
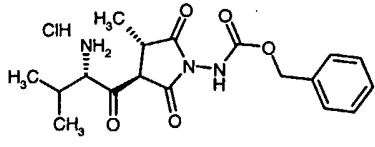
HPLC (Methode 4): R_t = 0.41 min.

Allgemeine Vorschrift C: Deblocierung von Boc-geschützten Derivaten



10 Das *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) geschützte Aminderivat (gegebenenfalls als Lösung in Dioxan) wird mit 4N Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan versetzt (ca. 0.1 mol/l) und 2 – 24 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden oder wird gegebenenfalls mit Dichlormethan und Diethylether behandelt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält das Produkt als Hydrochlorid.

Nach der Allgemeinen Vorschrift C können folgende Verbindungen erhalten werden:

Beispiel	Struktur	MW
14A		226.28
15A		238.29
16A		255.32
17A		224.26
18A		361.40

Allgemeine Vorschrift D: Darstellung der beta-Aminosäuremethylester

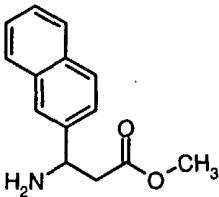
Die beta-Aminosäure [Synthese nach literaturbekannten Vorschriften (z.B. S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1079-1083; L. Lázár, T. Martinek, G. Bernáth, F. Fülöp, *Synth. Comm.*, 1998, 28, 219-224)] wird in Methanol vorgelegt (ca. 0.5 bis 1.0 mol/l) und bei 0°C tropfenweise mit 1.2 eq Thionylchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und mit Diethylether wird das Produkt ausgefällt. Der Feststoff wird abgesaugt, mehrfach mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Alternativ kann die Aufarbeitung auch folgendermaßen erfolgen: Nach Eindampfen zur Trockene wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und zweimal mit Essigsäureethylester gewaschen. Die organische Phase wird verworfen, die wässrige Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogen-

carbonat-Lösung neutralisiert und erneut dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen der letzten Extraktion werden über Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet, dekantiert und zur Trockene eingedampft.

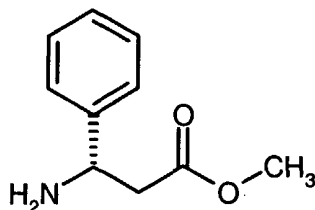
Gemäß der Allgemeinen Arbeitsvorschrift D kann folgende Verbindung hergestellt werden:

5

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
19A		229.3	MS (ES+), m/z: 230 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 19): R _t = 1.75 min

Beispiel 20A

(*S*)-3-Amino-3-phenylpropionsäuremethylester



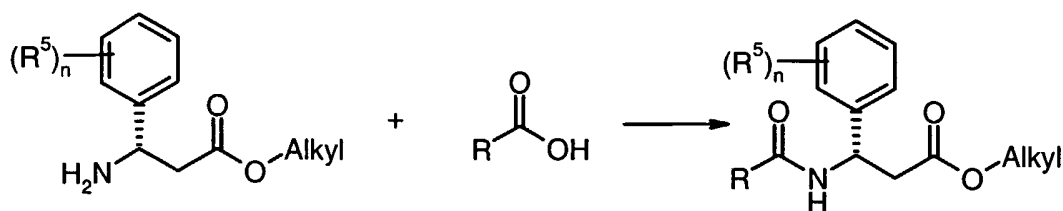
- 10 2.3 g (11.65 mmol) (*S*)-3-Amino-3-phenylpropionsäure werden in 100 ml Methanol vorgelegt und mit einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure (0.02 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h lang zum Rückfluss erhitzt und anschließend eingengt. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Ausbeute: 2.7 g (65 % der Theorie).

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 8.50 (s, 2 H), 7.52-7.37 (m, 5 H), 4.61 (t, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.13 (dd, 1 H), 2.98 (dd, 1 H).

MS (ES+): m/z (%) = 180 (M+H)⁺ (100).

Allgemeine Vorschrift E: Umsetzung von 3-Amino-3-phenyl-propionsäure-alkylestern mit Carbonsäuren

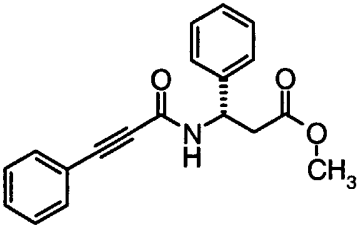


Die Carbonsäure (1.3 – 1.5 eq) wird in Dichlormethan (ca. 0.1 mol/l) bei 0°C vorgelegt und mit 1.3
 5 – 1.5 eq HATU versetzt. Zu dieser Mischung werden zunächst eine Lösung des 3-Amino-3-phenyl-
 propionsäure-alkylesters (1 eq.) in einem 1:1 Gemisch aus Dichlormethan und N,N-
 Dimethylformamid (ca. 0.1 mol/l) und anschließend über einen Zeitraum von 1h eine Lösung von
 Diisopropylethylamin (3.5 eq) in einem 1:1 Gemisch aus Dichlormethan und N,N-Dimethyl-
 formamid (ca. 1 mol/l) zutropft. Es wird 30 min bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raum-
 10 temperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingengt und mittels RP-HPLC (Eluent:
 Wasser-Acetonitril, Gradient) gereinigt.

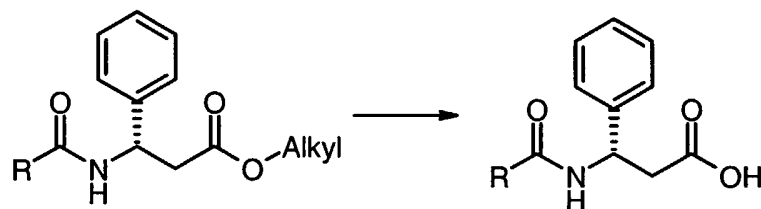
Alternativ kann die Umsetzung auch nach folgendem Verfahren erfolgen:

Zu einer Lösung des 3-Aminopropionsäurealkylesters (1 eq.) in absolutem Dichlormethan oder
 einer Mischung (5:1 bis 1:1) von absolutem Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (ca. 0.1
 15 bis 0.3 mol/l) werden das Carbonsäurederivat (1.1 - 1.5 eq.), Triethylamin (3 eq.), HOBT (3 eq.)
 und abschliessend 1.2 eq. EDC gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt
 (2 h bis über Nacht), bevor im Vakuum eingengt wird. Der Rückstand wird in Essigsäure-
 ethylester oder Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase wird mit Wasser,
 gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über
 20 Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Produkt kann durch Chromatographie an
 Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/Essigsäureethylester oder Gemische aus Dichlor-
 methan und Ethanol) oder durch RP-HPLC (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und
 Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider Verfahren, gereinigt werden.

Nach der Allgemeinen Vorschrift E kann folgende Verbindung erhalten werden:

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
21A		307.35	MS (ES+), m/z (%): 308 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 18): R _t = 3.52 min

Allgemeine Vorschrift F: Verseifung der Propionsäurealkylester

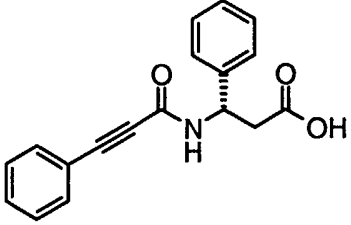


- 5 Der Propionsäurealkylester wird in einem 3:1 Gemisch aus Ethanol und Wasser vorgelegt (ca. 0.1 – 0.15 mol/l) und mit 5 eq 40%iger Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert (ca. pH 3) und eingengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert
- 10 und eingengt. Das erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Alternativ kann auch folgende Methode Verwendung finden:

- Der Propionsäurealkylester wird in einem 1:1 Gemisch aus Dioxan und Wasser vorgelegt (ca. 0.1 – 0.15 mol/l) und mit 3 eq einer Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol (100 mg/ml) versetzt. Das
- 15 Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wird dreimal mit einem 1:1 Gemisch aus Dichlormethan und Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Nach der Allgemeinen Vorschrift F kann folgende Verbindung erhalten werden:

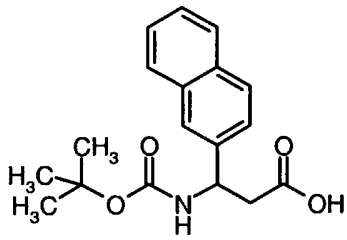
Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
22A		293.32	MS (ES+), m/z (%) 294 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 20): R _t = 3.11 min

Die so erhaltenen Propionsäurederivate können nach der unten beschriebenen Vorschrift (Acylierung von 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten mit Carbonsäurederivaten) umgesetzt werden.

Allgemeine Vorschrift G: Darstellung von N-tert-butoxycarbonyl-geschützten beta-Aminosäuren

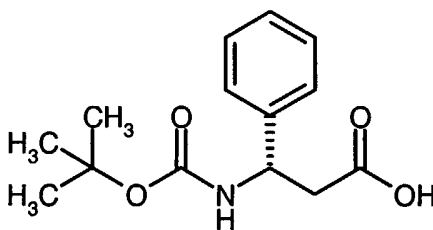
Die beta-Aminosäure (1 eq.) [Synthese nach literaturbekannten Vorschriften (z.B. S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1079-1083; L. Lázár, T. Martinek, G. Bernáth, F. Fülöp, *Synth. Comm.*, 1998, 28, 219-224)] wird in Wasser vorgelegt (Konzentration ca. 0.3 – 1 mol/l) und mit Triethylamin (1.5 – 3 eq.) versetzt. Dann wird eine Lösung von 2-(tert-Butoxycarbonyloximino)-phenylacetonitril (1.1 eq.) in Dioxan (0.3 – 1 mol/l) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 5 %iger Zitronensäure angesäuert (ca. pH 2) und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt kann gegebenenfalls aus Essigsäureethylester/n-Hexan umkristallisiert werden.

Nach der Allgemeinen Vorschrift G kann folgende Verbindung erhalten werden:

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
23A		315.37	MS (ESI-), m/z: 314 (M-H) ⁻	HPLC (Methode 21): R _t = 3.21 min

Beispiel 24A

(3S)-3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropionsäure



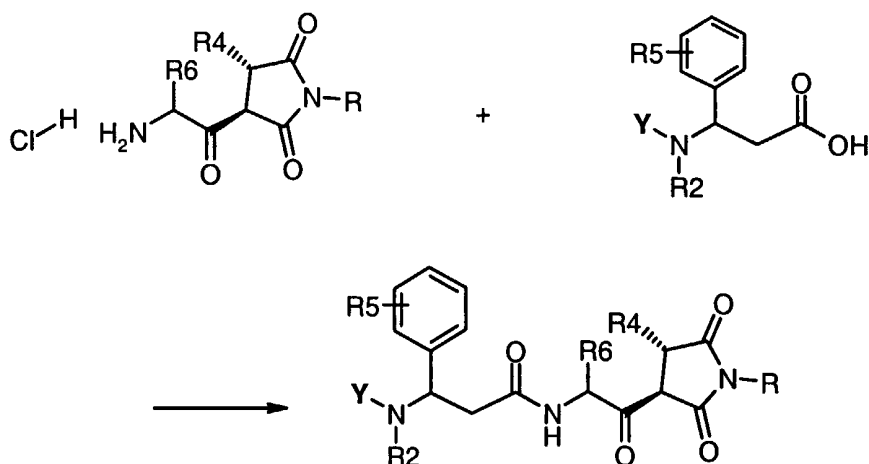
5

2.82 g (17 mmol) (*S*)-3-Amino-3-phenylpropionsäure werden in 60 ml Dioxan aufgeschlemmt und bei 0°C mit 4.1 g (18.8 mmol) Di-tert-butyl-dicarbonat (Boc-Anhydrid) und 43 ml einer 1N Natriumhydroxidlösung in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 30 min bei 0°C und dann 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingengt und der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen. Die organische Phase wird mit 1N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt (3.12 g) kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden.

MS (ES⁻): m/z (%) = 264 (M-H)⁻ (100).

HPLC (Methode 14): R_t = 3.89 min.

Allgemeine Vorschrift H: Acylierung von 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten mit Carbonsäurederivaten



Zu einer Lösung des Carbonsäurederivates (1.2 – 1.5 eq.) in absolutem Dichlormethan oder einer
 5 Mischung (5:1 bis 1:1) von absolutem Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (ca. 0.1 bis 0.3 mol/l) werden bei 0°C zunächst eine äquimolare Menge HATU und dann das 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivat (1 eq., gegebenenfalls als Lösung in N,N-Dimethylformamid oder Dichlormethan/N,N-Dimethylformamid Gemischen) zugegeben. Anschließend wird bei 0°C eine Lösung von 2.5 - 3.5 eq. Diisopropylethylamin in einem 1:1 Gemisch
 10 von absolutem Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (0.2 – 1 mol/l) über einen Zeitraum von 1 h zugetropft. Nach Ende der Zugabe wird die Reaktionsmischung weitere 30 min bei 0°C und anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat oder Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-HPLC
 15 (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider Verfahren, erhalten werden.

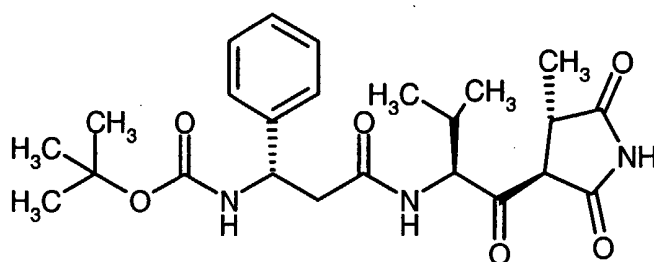
Alternativ kann die Umsetzung auch nach folgendem Verfahren erfolgen:

Zu einer Lösung des 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivates (1 eq.) in absolutem Dichlormethan oder einer Mischung (5:1 bis 1:1) von absolutem Dichlormethan und
 20 N,N-Dimethylformamid (ca. 0.1 bis 0.3 mol/l) werden das Carbonsäurederivat (1.1 – 1.5 eq.), Triethylamin (3 eq.), HOBt (3 eq.) und abschließend 1.2 eq. EDC gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt (2 h bis über Nacht), bevor im Vakuum eingengt wird. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester oder Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase wird mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter
 25 Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Produkt

kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat oder Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-HPLC (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider Verfahren, gereinigt werden.

5 Beispiel 25A

((*S*)-2-((*S*)-2-Methyl-1-[1-((*3R,4S*)-4-methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-methanoyl]-propyl-carbamoyl)-1-phenyl-ethyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester



Synthese nach Allgemeiner Vorschrift H.

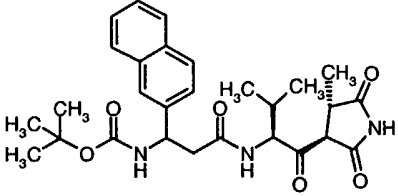
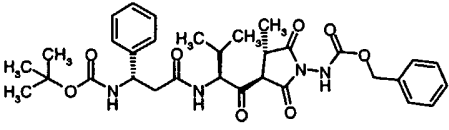
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11.45 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.31-7.24 (m, 5 H), 7.20 (br. s, 1 H), 4.88-4.82 (br. s, 1 H), 4.69 (br. s, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 2.95-2.89 (m, 1 H), 2.77-2.69 (m, 1 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 2.35-2.29 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.85 (d, 3 H), 0.78 (d, 3 H).

MS (ES⁺): m/z (%) = 460 (M+H)⁺ (100).

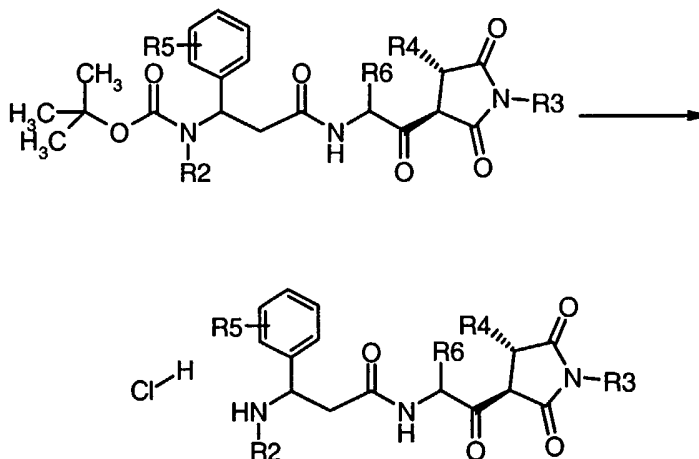
HPLC (Methode 6): R_t = 3.90 min.

- 15 Nach der Allgemeinen Vorschrift H können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
26A		485.58	MS (ES ⁻), m/z : 484 (M-H) ⁻	HPLC (Methode 20): R_t = 3.72 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
27A		509.61	MS (ES-), m/z: 508 (M-H) ⁻	HPLC (Methode 20): R _t = 3.77 min
28A		608.69	MS (ES-), m/z: 607 (M-H) ⁻	HPLC (Methode 15): R _t = 2.44 min

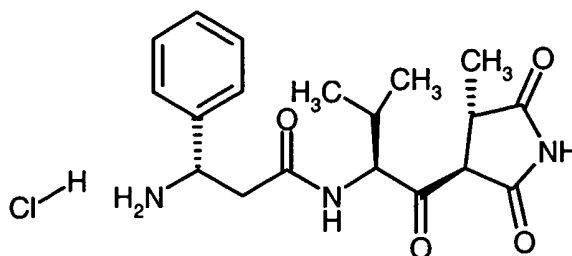
Allgemeine Vorschrift I: Deblockierung von Boc-geschützten Derivaten



- Das *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) geschützte Aminderivat (gegebenenfalls als Lösung in Dioxan) wird bei 0°C oder Raumtemperatur mit 4N Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan versetzt (ca. 0.1 mol/l) und 2 – 24 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingengt wird. Der Rückstand kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden oder wird gegebenenfalls mit Dichlormethan und Diethylether behandelt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält das Produkt als Hydrochlorid.

Beispiel 29A

(*S*)-3-Amino-3-phenylpropionamid Hydrochlorid
 3-phenylpropionamid Hydrochlorid



5 Synthese nach Allgemeiner Vorschrift I.

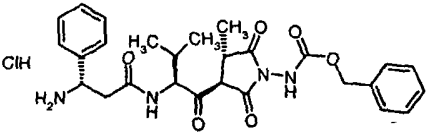
¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.49 (br. s, 1 H), 8.5 (br. s, ca. 3 H), 7.54-7.32 (m, 5 H), 4.69-4.55 (m, 2 H), 3.89 (d, 1 H), 3.06-2.80 (m, 3 H), 2.39-2.25 (m, 1 H), 1.01 (d, 3 H), 0.81 (d, 3 H), 0.75 (d, 3 H).

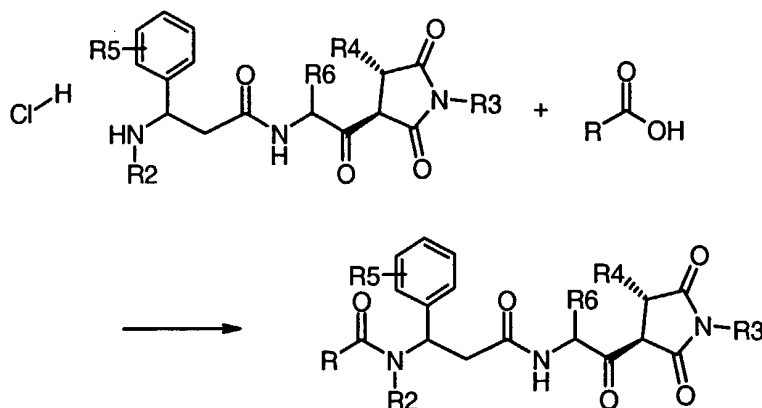
MS (ES⁺): m/z (%) = 360 (M+H)⁺ (100).

10 HPLC (Methode 4): R_t = 1.44 min.

Nach der Allgemeinen Vorschrift I können folgende Verbindungen erhalten werden:

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
30A		385.47	MS (ESI ⁻), m/z: 384 (M-H) ⁻	HPLC (Methode 20): R _t = 1.90 min
31A		409.49	MS (ESI ⁻), m/z: 408 (M-H) ⁻	HPLC (Methode 20): R _t = 2.14 und 2.23 min

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
32A		508.58		

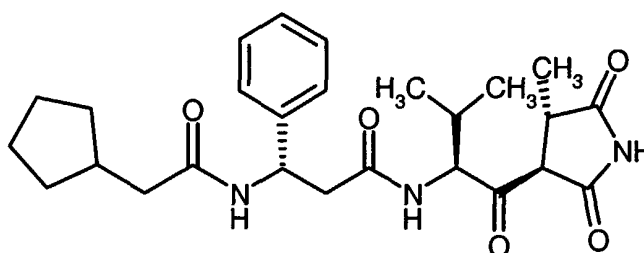
Herstellungsbeispiele:**Allgemeine Vorschrift J: Acylierung von acylalkylamino substituierten 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten mit Carbonsäurederivaten**

- 5 Zu einer Mischung aus Aminhydrochlorid (1.0 eq.), Carbonsäure (1.2 bis 1.3 eq.) und HATU (1.2 – 1.4 eq.) gelöst in absolutem N,N-Dimethylformamid oder in einer 1:1 Mischung aus N,N-Dimethylformamid und Dichlormethan (0.02 – 0.2 mol/l) wird bei 0°C eine 0.2 - 1.0 molare Lösung von Diisopropylethylamin (2.5 bis 3.5 eq.) in N,N-Dimethylformamid oder einer 1:1 Mischung aus N,N-Dimethylformamid und Dichlormethan über den Zeitraum von 1 h zugetropft.
- 10 Nach Ende der Zugabe wird die Reaktionsmischung noch 30 min bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Gemisch im Vakuum eingeengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat oder Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-HPLC (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider Verfahren, erhalten werden.
- 15 Alternativ kann die Umsetzung auch nach folgendem Verfahren erfolgen:
- Zu einer Mischung aus Aminhydrochlorid (1.0 eq.), Carbonsäure (1.2 bis 1.3 eq.), Triethylamin (2.4 – 3 eq.) und HOBt (2.4 – 3 eq.) in absolutem Dichlormethan oder in einer Mischung aus N,N-Dimethylformamid und Dichlormethan (0.02 – 0.2 mol/l) werden abschließend 1.2 eq. EDC gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt (2 h – über Nacht), bevor im
- 20 Vakuum eingeengt wird. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester oder Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase wird mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat oder Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-HPLC
- 25 (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider Verfahren, gereinigt werden.

Gemäß den oben beschriebenen Vorschriften zur Acylierung von 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten oder von acylalkylamino substituierten 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten mit Carbonsäurederivaten können folgende Verbindungen erhalten werden:

5 Beispiel 1

(3*S*)-3-[(Cyclopentylacetyl)amino]-*N*-((1*S*)-2-methyl-1-[[[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]carbonyl]propyl)-3-phenylpropanamid



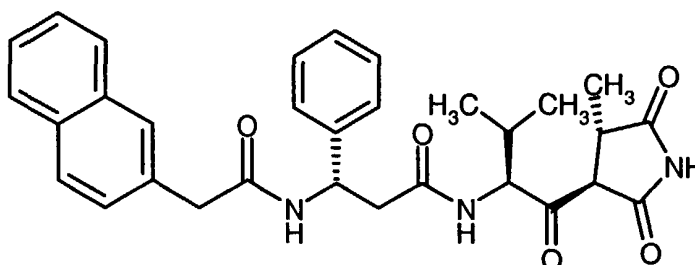
¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 11.32 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.32-7.15 (m, 5 H), 5.25-5.15 (m, 1 H), 4.62 (dd, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 2.96-2.58 (m, 3 H), 2.34-2.24 (m, 1 H), 2.08 (d, 2 H), 1.72-1.40 (m, 9 H), 1.10 (d, 3 H), 0.85 (d, 3 H), 0.78 (d, 3 H).

MS (ES⁻): *m/z* = 468 (M-H).

HPLC (Methode 5): *R*_t = 3.92 min.

Beispiel 2

15 (3*S*)-*N*-((1*S*)-2-Methyl-1-[[[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]carbonyl]-propyl)-3-[(2-naphthylacetyl)amino]-3-phenylpropanamid



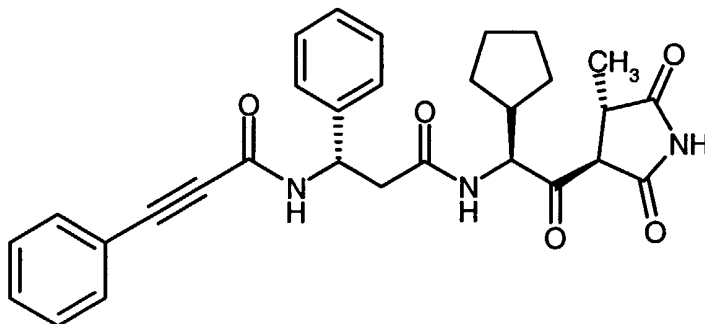
¹H-NMR (200 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 11.38 (s, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.90-7.15 (m, 12 H), 5.30-5.15 (m, 1 H), 4.66 (dd, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 2.98-2.60 (m, 3 H), 2.39-2.22 (m, 1 H), 1.06 (d, 3 H), 0.82 (d, 3 H), 0.75 (d, 3 H).

MS (ES⁺): $m/z = 528 (M+H)^+$.

HPLC (Methode 20): $R_t = 3.49 \text{ min.}$

Beispiel 3

N-[(1S)-3-((1S)-1-Cyclopentyl-2-[(3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl]-3-phenyl-2-propinamid



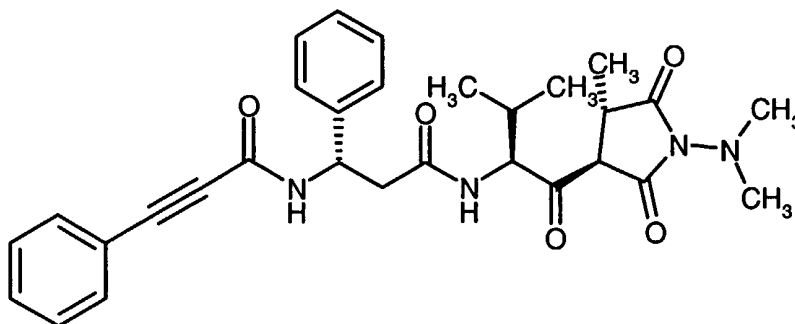
¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): $\delta = 11.31 \text{ (s, 1 H)}, 9.20 \text{ (d, 1 H)}, 8.25 \text{ (d, 1 H)}, 7.60\text{-}7.20 \text{ (m, 10 H)}, 5.33\text{-}5.21 \text{ (m, 1 H)}, 4.56 \text{ (t, 1 H)}, 3.90 \text{ (d, 1 H)}, 2.91\text{-}2.60 \text{ (m, 3 H)}, 2.45\text{-}2.30 \text{ (m, 1 H)}, 1.65\text{-}1.12 \text{ (m, 8 H)}, 1.08 \text{ (d, 3 H)}$.

10 MS (ES⁺): $m/z = 514 (M+H)^+$.

HPLC (Methode 20): $R_t = 3.52 \text{ min.}$

Beispiel 4

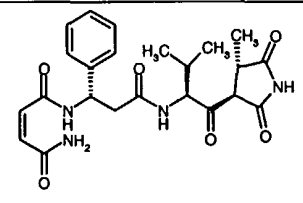
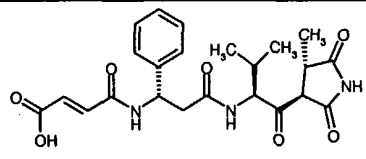
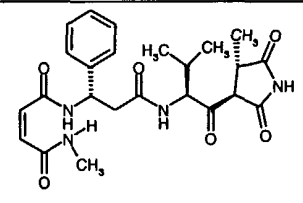
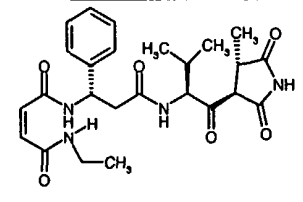
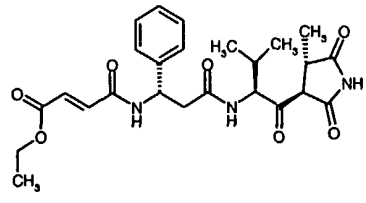
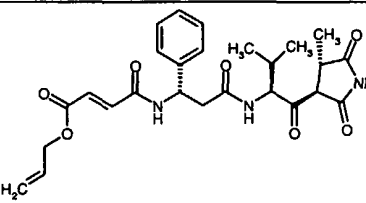
N-[(1S)-3-(((1S)-1-[(3R,4S)-1-(Dimethylamino)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]carbonyl)-2-methylpropyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl]-3-phenyl-2-propinamid



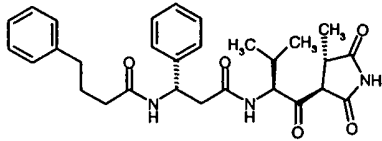
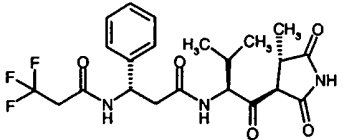
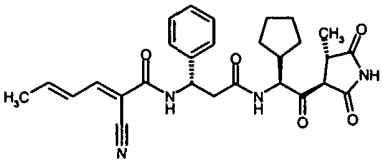
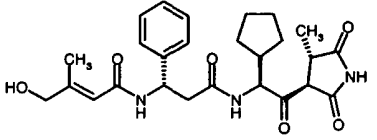
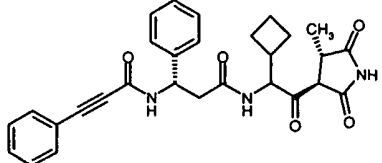
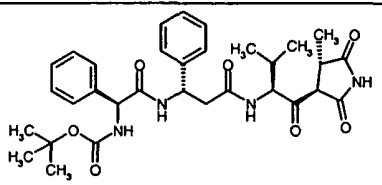
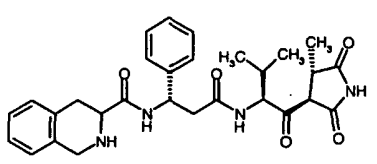
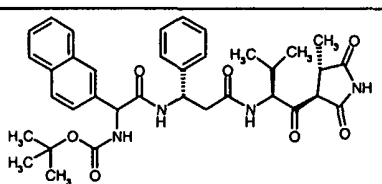
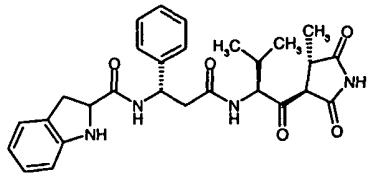
¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 9.25 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.60-7.20 (m, 10 H), 5.34-5.20 (m, 1 H), 4.78 (dd, 1 H), 3.90 (d, 1 H), 2.95-2.60 (m, 3 H), 2.78 (s, 6 H), 2.45-2.28 (m, 1 H), 1.12 (d, 3 H), 0.90 (d, 3 H), 0.80 (d, 3 H).

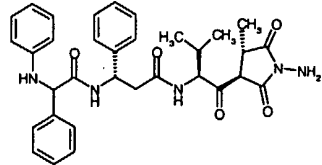
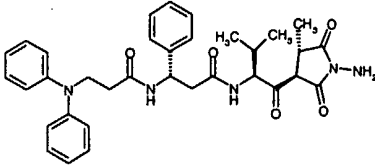
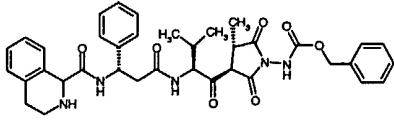
MS (ES+): m/z = 531 (M+H)⁺.

5 HPLC (Methode 20): R_t = 3.75 min.

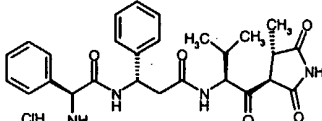
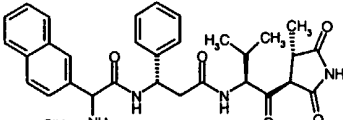
Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
5		456.50	MS (ES+), m/z: 457 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 4): R _t = 1.91 min
6		457.48	MS (ES+), m/z: 458 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 6): R _t = 3.07 min
7		470.52	MS (ES+), m/z: 471 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 6): R _t = 2.98 min
8		484.55	MS (ES+), m/z: 485 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 6): R _t = 3.18 min
9		485.53	MS (ES+), m/z: 486 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 6): R _t = 3.56 min
10		497.55	MS (ES+), m/z: 498 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 6): R _t = 3.68 min

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
11		499.56	MS (ES+), m/z: 500 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 6): R _t = 3.74 min
12		512.60	MS (ES+), m/z: 513 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 6): R _t = 3.59 min
13		532.59	MS (ES+), m/z: 533 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 6): R _t = 3.72 min
14		483.61	MS (ES+), m/z: 484 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 5): R _t = 3.92 min
15		497.63	MS (ES+), m/z: 498 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 5): R _t = 4.16 min
16		520.58	MS (ES+), m/z: 521 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 5): R _t = 3.37 min
17		469.58	MS (ES+), m/z: 470 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 5): R _t = 3.75 min
18		503.60	MS (ES+), m/z: 504 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 5): R _t = 3.87 min
19		491.58	MS (ES+), m/z: 492 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 5): R _t = 3.76 min
20		485.58	MS (ES+), m/z: 486 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 6): R _t = 3.32 min

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
21		505.61	MS (ES+), m/z: 506 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 5): R _t = 4.06 min
22		469.46	MS (ES+), m/z: 470 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 17): R _t = 3.12 min
23		504.58	MS (ES+), m/z: 505 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 18): R _t = 3.65 min
24		483.56	MS (ES+), m/z: 484 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 20): R _t = 2.86 min
25		499.56	MS (ES+), m/z: 500 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 20): R _t = 3.60 min
26		592.69	MS (ES+), m/z: 593 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 21): R _t = 3.29 min
27		518.61	MS (ES+), m/z: 519 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 21): R _t = 2.08 und 2.16 min
28		642.75	MS (ES+), m/z: 643 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 19): R _t = 2.91 min
29		504.58	MS (ES+), m/z: 505 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 20): R _t = 2.77 min

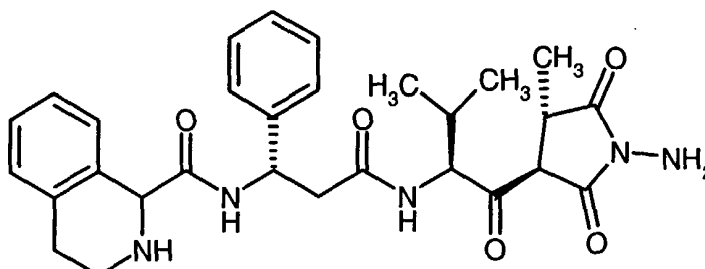
Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
30		583.68	MS (ES+), m/z: 584 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 19): R _t = 2.74 min
31		597.71	MS (ES+), m/z: 598 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 19): R _t = 2.89 min
32		667.76	MS (ES+), m/z: 668 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 20): R _t = 2.38 und 2.41 min

Die Verbindungen Beispiel 26 und Beispiel 28 können durch Behandlung mit Salzsäure in Dioxan analog zur Allgemeinen Vorschrift I zu folgenden Verbindungen umgesetzt werden:

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
33		492.58	MS (ES+), m/z: 493 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 20) R _t = 2.03 min
34		542.64	MS (ES+), m/z: 543 (M+H) ⁺	HPLC (Methode 19) R _t = 1.98 und 2.09 min

Beispiel 35:

N-{(1*S*)-3-(((1*S*)-1-(((3*R*,4*S*)-1-Amino-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidiny]carbonyl)-2-methylpropyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolincarboxamid



- 5 19 mg (0.03 mmol) Benzyl-(3*S*,4*R*)-3-methyl-4-[(2*S*)-3-methyl-2-((3*S*)-3-phenyl-3-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny]carbonyl)amino]propanoyl]amino]butanoyl]-2,5-dioxo-1-pyrrolidiny]carbammat werden in 1 ml Ethanol gelöst, mit 5 mg Palladium auf Kohle (10%) versetzt und 4 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und eingengt. Es werden 16 mg des Produktes erhalten.
- 10 MS (ES⁺): $m/z = 534 (M+H)^+$.

HPLC (Methode 15): $R_t = 1.48$ und 1.55 min.

B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung bakterieller Erkrankungen kann in folgenden Modellen gezeigt werden:

15 Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK):

- Die MHK wird im Flüssigdilutionstest bestimmt. Übernachtskulturen der Testkeime werden auf eine Zellzahl von 10^5 Keimen pro ml in Isosensitest-Medium (Fa. Difco, Irvine, USA) verdünnt und mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) inkubiert. Ausnahmen sind die Tests mit *S. pneumoniae* G9A, die in BHI-Bouillon (Fa. Difco) plus 20 % Rinderserum, und
- 20 mit *H. influenzae*, die in BHI-Bouillon (Fa. Difco) plus 20 % Rinderserum, 10 $\mu\text{g/ml}$ Haemin und 1 % Isovitale (Fa. Becton Dickinson, New Jersey, USA) durchgeführt werden.

Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert; *S. pneumoniae* und *H. influenzae* in Gegenwart von 8–10 % CO₂.

Ergebnisse:

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert. Die MHK-Werte in $\mu\text{mol/l}$ einiger erfindungsgemäßer Verbindungen gegenüber *Staphylokokkus aureus* sind in der nachstehenden Tabelle beispielhaft
5 aufgeführt.

Bsp. Nr.	<i>Staphylokokkus aureus</i> 133
2	< 5
3	< 5
28	< 5
30	< 5

Systemische Infektion mit *S. aureus* 133

S. aureus 133 Zellen werden über Nacht in BH-Bouillon (Fa. Oxoid, New York, USA) angezchtet. Die Übernachtskultur wird 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden
10 hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und 2 x mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Modell LP 2W, Fa. Dr. Lange, Berlin, Deutschland) eine Zellsuspension in Kochsalzlösung mit einer Extinktion von 50 Einheiten eingestellt. Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10 %igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser
15 Infektionslösung wird 0,25 ml/20 g Maus i.p. appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa 1×10^6 Keimen/Maus. Die i.p.- oder i.v. Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 6 Tage protokolliert.

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

- 10 Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

Orale Suspension:**15 Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

20 Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

Intravenös applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

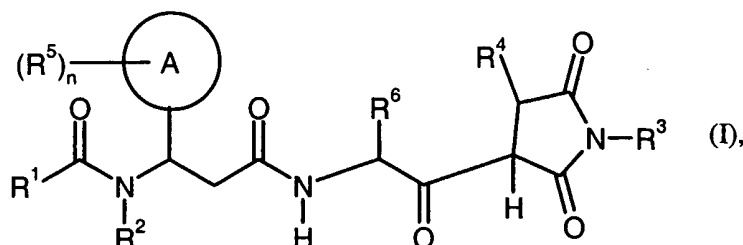
100-200 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

5 Herstellung:

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 μm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin

5 R¹ Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten R¹⁻¹, wobei die Substituenten R¹⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Alkylamino, Phenylamino, Diphenylamino, Benzylamino, Cyano, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Benzyloxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkenyl-
 10 oxycarbonyl, Alkoxycarbonylamino und Aminosulfonyl,

oder

R¹ Alkenyl bedeutet,

15 wobei Alkenyl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten R¹⁻², wobei die Substituenten R¹⁻² unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Alkylamino, Phenylamino, Diphenylamino, Benzylamino, Cyano, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Benzyloxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkyl-
 20 carbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Phenylaminocarbonyl, Alkoxycarbonylamino und Aminosulfonyl,

oder

R¹ Alkynyl bedeutet,

25 wobei Alkynyl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten R¹⁻³, wobei die Substituenten R¹⁻³ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe

5 bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Alkylamino, Phenylamino, Diphenylamino, Benzylamino, Cyano, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Benzyloxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkoxycarbonylamino und Aminosulfonyl,

oder

R¹ Cycloalkyl oder Heterocyclyl bedeutet,

wobei Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R¹⁻⁴,

10 wobei die Substituenten R¹⁻⁴ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Alkylamino, Phenylamino, Diphenylamino, Benzylamino, Cyano, Alkyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Benzyloxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkoxy-

15 carbonylamino und Aminosulfonyl,

oder

zwei Substituenten R¹⁻⁴ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Phenyl bilden, wobei dieses Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R¹⁻⁴⁻¹, wobei die Substituenten R¹⁻⁴⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Alkylamino, Cyano, Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

20

25 R² Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R³ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl, C₁-C₃-Alkoxy, Benzyloxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino, Benzylcarbonylamino oder Benzyloxycarbonylamino bedeutet,

R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten R^{1-1} , wobei die Substituenten R^{1-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Phenylamino, Cyano, Trifluormethyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, Naphthyl, Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkoxy, Aminocarbonyl und C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl,

5

oder

R^1 C_2 - C_5 -Alkenyl bedeutet,

wobei Alkenyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten R^{1-2} , wobei die Substituenten R^{1-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Phenylamino, Cyano, Trifluormethyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkoxy, Aminocarbonyl und C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl,

10

oder

R^1 C_2 - C_5 -Alkinyl bedeutet,

wobei Alkinyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten R^{1-3} , wobei die Substituenten R^{1-3} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Phenylamino, Cyano, Trifluormethyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkoxy, Aminocarbonyl und C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl,

20

oder

R^1 C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

wobei Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{1-4} ,

25

wobei die Substituenten R^{1-4} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkoxy, Aminocarbonyl und C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl,

30

oder

zwei Substituenten R^{1-4} zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Phenyl bilden,

R^2 Wasserstoff bedeutet,

5 R^3 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Methylamino oder Dimethylamino bedeutet,

R^4 Methyl bedeutet,

R^5 Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

10 oder

zwei Substituenten R^5 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Benzodioxol oder ein 1,4-Benzodioxan bilden,

R^6 C_3 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl bedeutet,

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

15 wobei bei n gleich 2 die Reste R^5 gleich oder verschieden sein können,

und

A Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furanyl, Chinolinyll oder Isochinolinyll bedeutet.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

20 R^1 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten R^{1-1} , wobei die Substituenten R^{1-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Phenylamino, Cyano, Trifluormethyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl,
25 Naphthyl, Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkoxy, Aminocarbonyl und C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl,

oder

R¹ C₂-C₅-Alkenyl bedeutet,

5 wobei Alkenyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten R¹⁻², wobei die Substituenten R¹⁻² unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Phenylamino, Cyano, Trifluormethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Aminocarbonyl und C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl,

oder

R¹ Ethinyl bedeutet,

10 wobei Ethinyl substituiert ist mit einem Substituenten R¹⁻³, wobei der Substituent R¹⁻³ ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Phenyl und 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl,

oder

R¹ C₃-C₆-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

15 wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 2 Substituenten, die zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Phenyl bilden,

R² Wasserstoff bedeutet,

R³ Wasserstoff, Amino, Methyl, Methylamino oder Dimethylamino bedeutet,

R⁴ Methyl bedeutet,

20 R⁵ Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

R⁶ Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, tert.-Butyl oder Cyclopentyl bedeutet,

n eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

25 A Phenyl bedeutet.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

- R¹ Methyl, Ethyl oder Propyl bedeutet, wobei Methyl, Ethyl und Propyl substituiert sind mit 1 oder 2 Substituenten R¹⁻¹, wobei die Substituenten R¹⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Amino, Phenylamino, Phenyl, Naphthyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Tetrahydrofuranyl.
- 5 6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ Ethenyl, Buta-1,3-dien-1-yl oder Penta-1,3-dien-1-yl bedeutet, wobei Ethenyl, Buta-1,3-dien-1-yl und Penta-1,3-dien-1-yl substituiert sind mit einem Substituenten R¹⁻², wobei der Substituent R¹⁻² ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₃-Alkoxy-carbonyl, Phenylamino-carbonyl und Cyano.
- 10 7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ Phenylethinyl bedeutet.
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet, wobei Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl mit einem Substituenten Phenyl substituiert sein können.
- 15 9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl oder Indolinyl bedeutet.
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R² Wasserstoff bedeutet.
11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass R³
20 Wasserstoff oder Amino bedeutet.
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass R⁴ Methyl bedeutet.
13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass n die Zahl Null bedeutet.
- 25 14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 5 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass R⁶ C₃-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl bedeutet.
15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 5 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass A Phenyl bedeutet.

worin R^1 , R^2 , R^5 , A und n in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, umgesetzt wird.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 5 18. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder sonstigen Exzipienten.
19. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Erkrankungen.
- 10 20. Arzneimittel nach Anspruch 18 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.
21. Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/005989

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D207/40 C07D207/50 C07D405/12 C07D403/12 C07D401/12
 A61K31/40 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/020432 A1 (BAYER AG, GERMANY) 11 March 2004 (2004-03-11) abstract claims page 84 - page 108; examples -----	1-21
P,A	DE 102 43 201 A1 (BAYER AG, GERMANY) 25 March 2004 (2004-03-25) claims examples abstract -----	1-21
P,A	WO 03/091212 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 6 November 2003 (2003-11-06) abstract examples claims -----	1-21
	-/--	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 2004

Date of mailing of the international search report

07/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/005989

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SINGH M P ET AL: "BIOLOGICAL ACTIVITY AND MECHANISTIC STUDIES OF ANDRIMID" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, vol. 50, no. 3, March 1997 (1997-03), pages 270-273, XP009007795 ISSN: 0021-8820 cited in the application abstract the whole document</p> <p>-----</p>	1-21
A	<p>MCWHORTER, WILLIAM ET AL: "Stereocontrolled synthesis of andrimid and a structural requirement for the activity" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS , (5), 299-301 CODEN: JCCCAT; ISSN: 0022-4936, 1989, XP009007806 Scheme page 300 page 301, last paragraph</p> <p>-----</p>	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP04/5989

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 21 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/005989

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2004020432	A1	11-03-2004	DE	10236340 A1		19-02-2004
DE 10243201	A1	25-03-2004	NONE			
WO 03091212	A1	06-11-2003	DE	10218582 A1		06-11-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005989

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D207/40 C07D207/50 C07D405/12 C07D403/12 C07D401/12
A61K31/40 A61P31/04

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 2004/020432 A1 (BAYER AG, GERMANY) 11. März 2004 (2004-03-11) Zusammenfassung Ansprüche Seite 84 - Seite 108; Beispiele	1-21
P, A	DE 102 43 201 A1 (BAYER AG, GERMANY) 25. März 2004 (2004-03-25) Ansprüche Beispiele Zusammenfassung	1-21
P, A	WO 03/091212 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 6. November 2003 (2003-11-06) Zusammenfassung Beispiele Ansprüche	1-21
	----- -/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. September 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/10/2004

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SINGH M P ET AL: "BIOLOGICAL ACTIVITY AND MECHANISTIC STUDIES OF ANDRIMID" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, Bd. 50, Nr. 3, März 1997 (1997-03), Seiten 270-273, XP009007795 ISSN: 0021-8820 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-21
A	<p>MCWHORTER, WILLIAM ET AL: "Stereocontrolled synthesis of andrimid and a structural requirement for the activity" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS , (5), 299-301 CODEN: JCCCAT; ISSN: 0022-4936, 1989, XP009007806 Scheme Seite 300 Seite 301, letzter Absatz</p> <p>-----</p>	1-21

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. –
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl Anspruch 21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005989

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004020432 A1	11-03-2004	DE 10236340 A1	19-02-2004
DE 10243201 A1	25-03-2004	KEINE	
WO 03091212 A1	06-11-2003	DE 10218582 A1	06-11-2003