

(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
18. Januar 2007 (18.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/006548 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07K 5/10 (2006.01) C07K 7/02 (2006.01)
C07K 5/08 (2006.01) A61K 38/07 (2006.01)
C07K 5/02 (2006.01)

(74) Anwälte: WELLER, Wolfgang usw.; Witte, Weller &
Partner, Postfach 105462, 70047 Stuttgart (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/006770

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Juli 2006 (11.07.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 032 781.8 14. Juli 2005 (14.07.2005) DE

(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, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): AICURIS GMBH & CO. KG [DE/DE]; Aprather
Weg 18a, 42117 Wuppertal (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ENDERMANN,
Rainer [DE/DE]; In den Birken 152a, 42113 Wuppertal
(DE). EHLERT, Kerstin [DE/DE]; Auf den Pöthen
51, 42553 Velbert (DE). MICHELS, Martin [DE/DE];
Nibelungenstr. 65, 42653 Solingen (DE). WEIGAND,
Stefan [DE/DE]; Ahornstr. 21, 82377 Penzberg (DE).
SCHIFFER, Guido [DE/DE]; Neuer Triebel 91, 42111
Wuppertal (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

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: ANTIBACTERIAL AMIDE MACROCYCLES VII

(54) Bezeichnung: ANTIBAKTERIELLE AMID-MAKROZYKLEN VII

(57) Abstract: The invention relates to antibacterial amide macrocycles and methods for the production thereof, the use thereof for treating and/or preventing diseases, and the use thereof for producing medicaments used for treating and/or preventing diseases, particularly bacterial infections.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

WO 2007/006548 A2

Antibakterielle Amid-Makrozyklen VII

Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

In WO 03/106480, WO 04/012816, WO 05/033129 und WO 05/058943 werden antibakteriell wirkende Makrozyklen vom Biphenomycin B Typ mit Amid- bzw. Estersubstituenten beschrieben.

In US 3,452,136, Dissertation R. U. Meyer, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Dissertation V. Leitenberger, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61, wird der Naturstoff Biphenomycin B als antibakteriell wirksam beschrieben. Teilschritte der Synthese von Biphenomycin B werden in Synlett (2003), 4, 522-526 und Org. Lett. (2005), (7), 2981-2984 beschrieben.

Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1), 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3 beschreiben einen strukturell verwandten Naturstoff, Biphenomycin A, der am Makrozyklus eine weitere Substitution mit einer Hydroxygruppe aufweist.

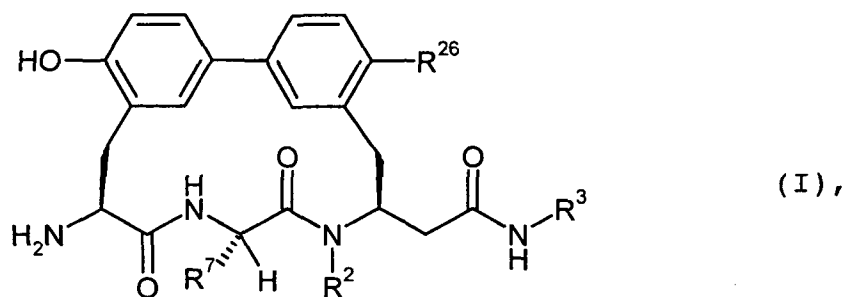
Die Naturstoffe entsprechen hinsichtlich ihrer Eigenschaften nicht den Anforderungen, die an antibakterielle Arzneimittel gestellt werden. Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine gute und wirksamere 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 bestimmte Derivate dieser Naturstoffe, worin die Carboxylgruppe des Naturstoffs gegen eine Methylenamidgruppe ausgetauscht wird, die eine basische Gruppe enthält, antibakteriell wirksam sind.

Weiterhin zeigen die Derivate gegen Biphenomycin resistente *S. aureus* Stämme (RN4220Bi^R und T17) eine antibakterielle Wirkung und gegen *S. aureus* Wildtyp-Stämme und Biphenomycin resistente *S. aureus* Stämme eine verbesserte oder gleiche Spontanresistenz-Frequenz wie Biphenomycin und die aus dem Stand der Technik bekannten Biphenomycin-Derivate.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel

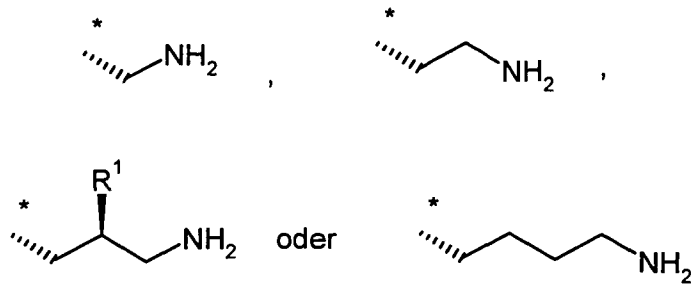


bei denen

R²⁶ gleich Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder Methyl ist,

R⁷ gleich eine Gruppe der Formel

4



ist,

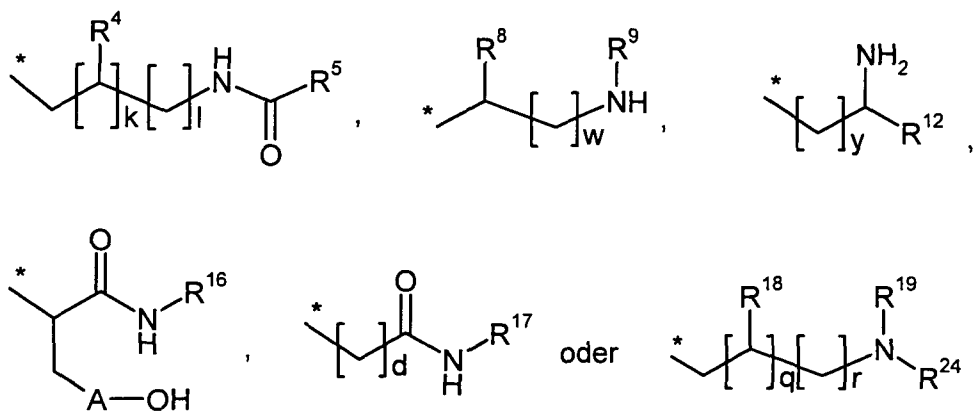
wobei

R¹ gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R² gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R³ gleich eine Gruppe der Formel



ist,

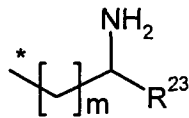
wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

A gleich eine Bindung oder Phenyl ist,

R⁴ gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R⁵ eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R²³ Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel
 *-(CH₂)_n-OH oder *-(CH₂)_o-NH₂ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom
 ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3
 oder 4 sind,

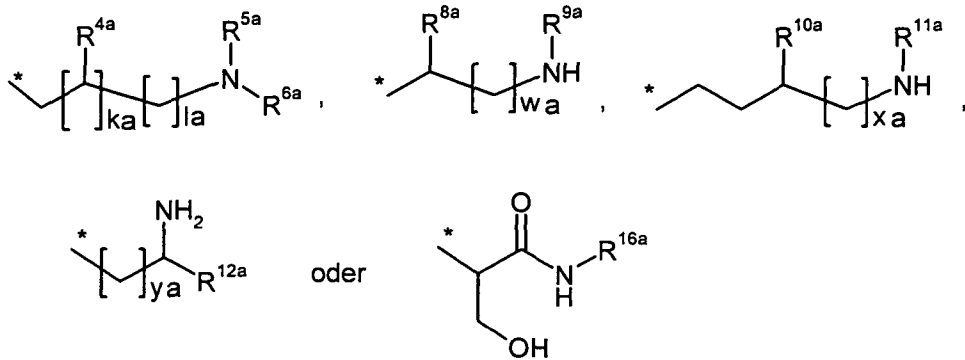
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

R^8 und R^{12} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel
 $*-\text{CONHR}^{14}$ oder $*-\text{CH}_2\text{CONHR}^{15}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6a} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5a} und R^{6a} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8a} und R^{12a} unabhängig voneinander $*(CH_2)_{z1a}-OH$, $*(CH_2)_{z2a}-NHR^{13a}$, $*-CONHR^{14a}$ oder $*-CH_2CONHR^{15a}$ sind,

worin

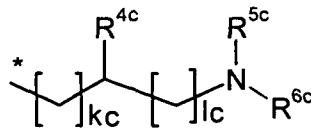
* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$Z1a$ und $Z2a$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{13a} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

R^{14a} und R^{15a} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6c} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kc eine Zahl 0 oder 1 ist

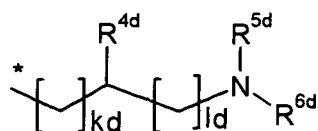
und

lc eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9a} und R^{11a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10a} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{16a} eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4d} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5d} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6d} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

und

ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

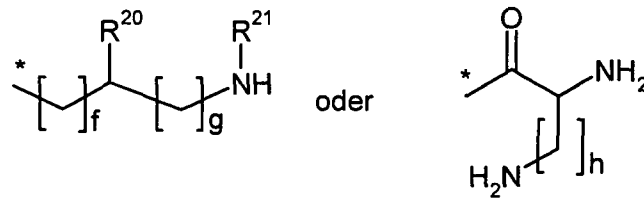
ka eine Zahl 0 oder 1 ist

und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R⁹ gleich Wasserstoff, Methyl, *-C(NH₂)=NH oder eine Gruppe der Formel

10



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{20} gleich Wasserstoff oder $*\text{---}(\text{CH}_2)_i\text{---NHR}^{22}$ ist,

worin

R^{22} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{21} gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

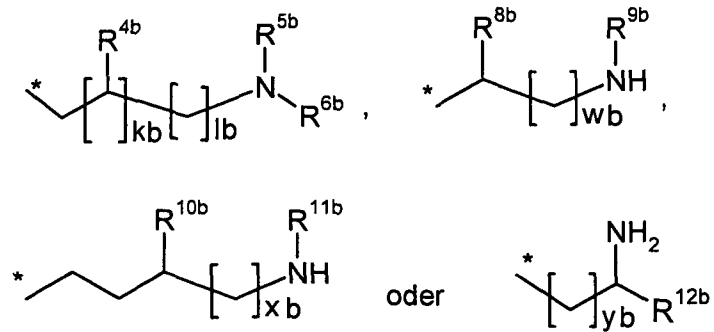
f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4b} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5b} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6b} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5b} und R^{6b} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an
das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8b} und R^{12b} unabhängig voneinander $*(CH_2)_{z1b}-OH$,
 $*(CH_2)_{z2b}-NHR^{13b}$, $*-CONHR^{14b}$ oder $*-CH_2CONHR^{15b}$
sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

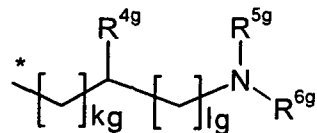
R^{13b} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1b$ und $Z2b$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

und

R^{14b} und R^{15b} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4g} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5g} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6g} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kg eine Zahl 0 oder 1 ist

und

lg eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9b} und R^{11b} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind

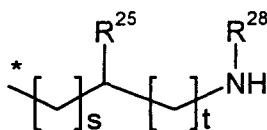
R^{10b} gleich Amino oder Hydroxy ist,

kb eine Zahl 0 oder 1 ist,

lb, wb, xb und yb unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R¹⁸ gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R¹⁹ gleich Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{25} gleich Wasserstoff oder $*(CH_2)_u-NHR^{29}$ ist,

worin

R^{29} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

u eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{28} gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

s eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist

und

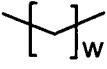
t eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{24} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

d eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

k und q unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

1, r, w und y unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

 $\left[\text{---} \right]_{w,r \text{ oder } y}$ unabhängig voneinander bei w, r oder y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

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, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) 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 deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich durch bekannte Verfahren wie Chromatographie an chiraler Phase oder Kristallisation mit chiralen Aminen oder chiralen Säuren die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

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

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, Trifluoressigsäure 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.

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.

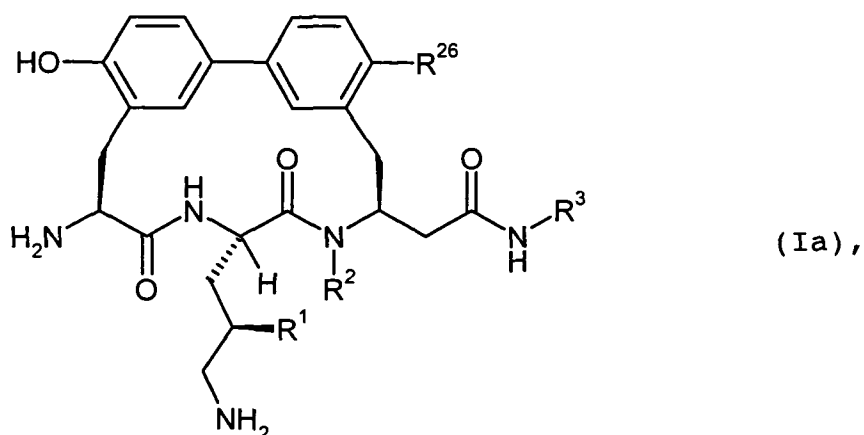
Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Ein Symbol # an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90% verstanden wird (> 90% ee).

In den Formeln der Gruppen, für die R^3 stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein * steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2 -Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Stickstoffatom, an das R^3 gebunden ist.

In den Formeln der Gruppen, für die R^7 stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein * steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2 -Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Kohlenstoffatom, an das R^7 gebunden ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel



bei denen

R²⁶ gleich Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder Methyl ist,

R¹ gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R² gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R³ wie oben definiert ist,

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

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen R²⁶ gleich Wasserstoff, Chlor, Hydroxy oder Methyl ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen R²⁶ gleich Wasserstoff ist.

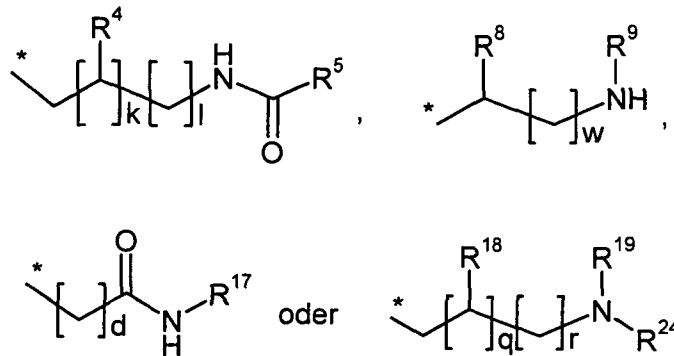
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (Ia) bei denen

R²⁶ gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R¹ gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R² gleich Wasserstoff ist,

R³ gleich eine Gruppe der Formel



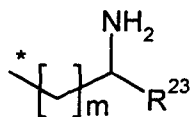
ist,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁴ gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R⁵ eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R²³ Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel

*-(CH₂)_n-OH oder *(CH₂)_o-NH₂ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

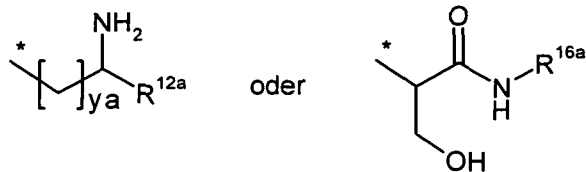
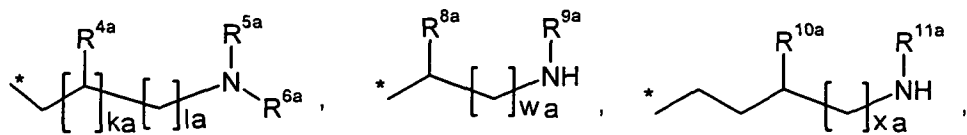
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

R⁸ eine Gruppe der Formel *-CONHR¹⁴ oder *-CH₂CONHR¹⁵ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6a} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5a} und R^{6a} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8a} und R^{12a} unabhängig voneinander $*(\text{CH}_2)_{z1a}\text{-OH}$, $*(\text{CH}_2)_{z2a}\text{-NHR}^{13a}$, $*\text{-CONHR}^{14a}$ oder $*\text{-CH}_2\text{CONHR}^{15a}$ sind,

worin

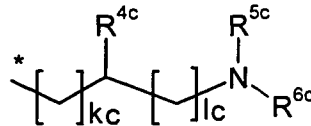
* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

Z1a und Z2a unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{13a} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

R^{14a} und R^{15a} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6c} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

k_c eine Zahl 0 oder 1 ist

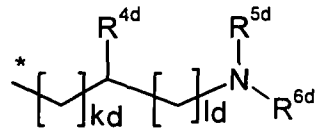
und

l_c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9a} und R^{11a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10a} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{16a} eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4d} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5d} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6d} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

und

ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

ka eine Zahl 0 oder 1 ist

und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine
Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R⁹ gleich Wasserstoff, Methyl, *-C(NH₂)=NH oder eine
Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom
ist,

R²⁰ gleich Wasserstoff oder *-(CH₂)_i-NHR²² ist,

worin

R²² gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R²¹ gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

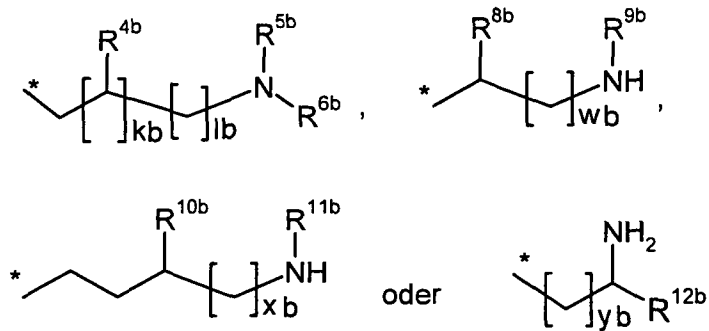
f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R¹⁷ eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4b} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5b} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6b} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5b} und R^{6b} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8b} und R^{12b} unabhängig voneinander $^{*-(CH_2)_{z1b}-OH}$,
 $^{*-(CH_2)_{z2b}-NHR^{13b}}$, $^{*-CONHR^{14b}}$ oder $^{*-CH_2CONHR^{15b}}$
sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

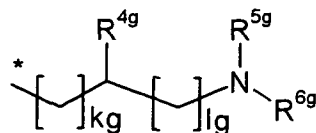
R^{13b} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$z1b$ und $z2b$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

und

R^{14b} und R^{15b} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4g} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5g} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6g} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kg eine Zahl 0 oder 1 ist

und

lg eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9b} und R^{11b} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

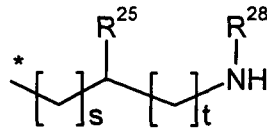
R^{10b} gleich Amino oder Hydroxy ist,

kb eine Zahl 0 oder 1 ist,

lb, wb, xb und yb unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R¹⁸ gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R¹⁹ gleich Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R²⁵ gleich Wasserstoff oder $\text{*-(CH}_2\text{)}_u\text{-NHR}^{29}$ ist,

worin

R²⁹ gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

u eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R²⁸ gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

s eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist

und


t eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{24} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

d eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

k und q unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

l , r und w unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

 w oder r unabhängig voneinander bei w oder r gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

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

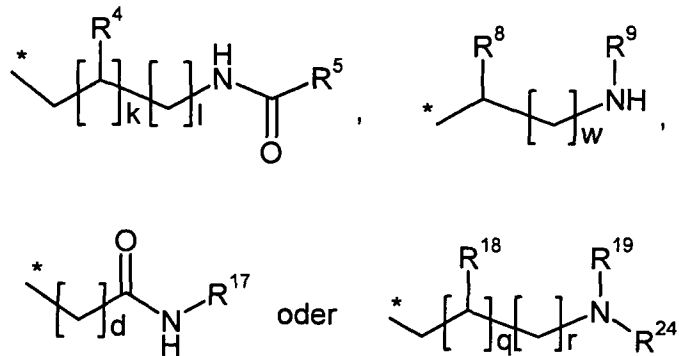
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (Ia) bei denen

R^{26} gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^2 gleich Wasserstoff ist,

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



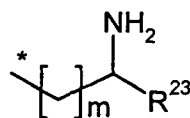
ist,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁴ gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R⁵ eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R²³ Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel

*-(CH₂)_n-OH oder *(CH₂)_o-NH₂ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

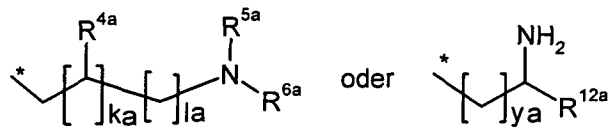
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

R⁸ eine Gruppe der Formel *-CONHR¹⁴ oder *-CH₂CONHR¹⁵ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff ist,

R^{6a} gleich Wasserstoff ist,

R^{12a} gleich $*(CH_2)_{z1a}-OH$ oder $*-CH_2CONHR^{15a}$ ist,

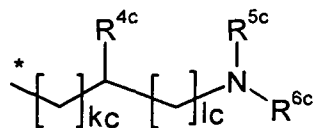
worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$z1a$ eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

R^{15a} eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff ist,

R^{6c} gleich Wasserstoff ist,

k_c eine Zahl 0 oder 1 ist

und

l_c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

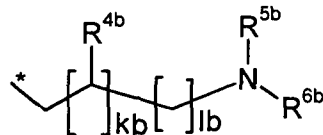
k_a eine Zahl 0 oder 1 ist

und

l_a und y_a unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R^9 gleich Wasserstoff ist,

R^{17} eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4b} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5b} gleich Wasserstoff ist,

R^{6b} gleich Wasserstoff ist,

k_b eine Zahl 0 oder 1 ist,

l_b eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{18} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

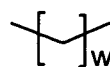
R^{19} gleich Wasserstoff ist,

R^{24} gleich Wasserstoff ist,

d eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

k und q unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

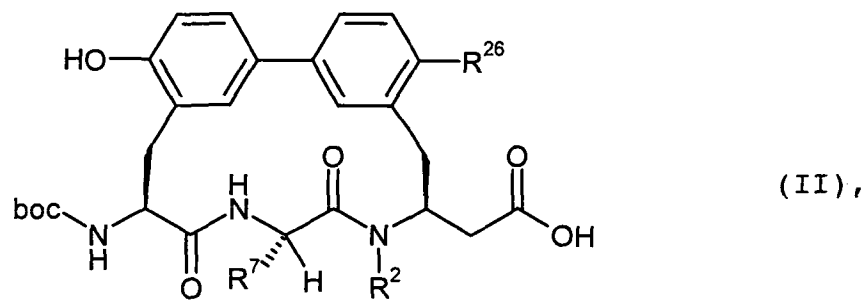
l , r und w unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

 w oder r unabhängig voneinander bei w oder r gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

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

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei nach Verfahren

[A] Verbindungen der Formel



worin R^2 , R^7 und R^{26} die oben angegebene Bedeutung haben und boc gleich *tert*-Butoxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit Verbindungen der Formel

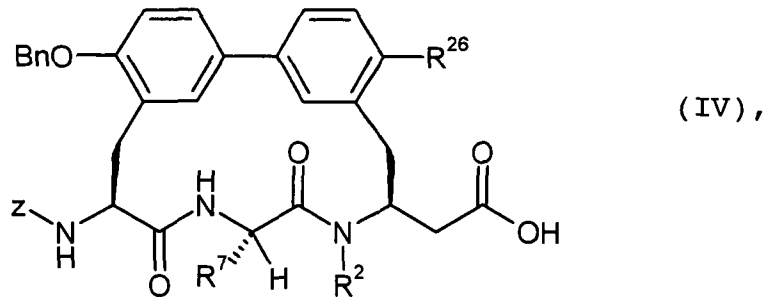


worin R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure und/oder durch Hydrogenolyse umgesetzt werden,

oder

[B] Verbindungen der Formel



worin R^2 , R^7 und R^{26} die oben angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit Verbindungen der Formel



worin R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse umgesetzt werden.

Die freie Base der Salze kann zum Beispiel durch Chromatographie an einer Reversed Phase Säule mit einem Acetonitril-Wasser-Gradienten unter Zusatz einer Base erhalten werden, insbesondere durch Verwendung einer RP18 Phenomenex Luna C18(2) Säule und Diethylamin als Base.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Solvate

nach Anspruch 1, bei dem Salze der Verbindungen oder Solvate der Salze der Verbindungen durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindungen überführt werden.

Die Hydroxygruppe an R¹ ist gegebenenfalls während der Umsetzung mit Verbindungen der Formel (III) mit einer *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe geschützt, die im zweiten Reaktionsschritt abgespalten wird.

Reaktive Funktionalitäten in dem Rest R³ von Verbindungen der Formel (III) werden bereits geschützt mit in die Synthese eingebracht, bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen (z.B. boc). Nach erfolgter Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) können die Schutzgruppen durch Entschützungsreaktion abgespalten werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind Entschützungsreaktionen unter sauren Bedingungen oder durch Hydrogenolyse.

Die Umsetzung der ersten Stufe der Verfahren [A] und [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *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-ethoxy-

carbonyl-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'*-tetra-methyluroniumhexafluorophosphat (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-yl-oxo-tris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, oder Mischung aus diesen zusammen mit Basen.

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.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit HATU in Gegenwart einer Base, insbesondere Diisopropylethylamin, oder mit EDC und HOBt in Gegenwart einer Base, insbesondere Triethylamin, durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, oder Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

Die Umsetzung mit einer Säure in der zweiten Stufe der Verfahren [A] und [B] erfolgt bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

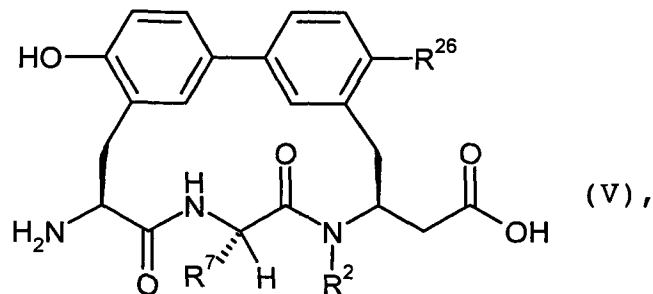
Als Säuren eignen sich hierbei Chlorwasserstoff in Dioxan, Bromwasserstoff in Essigsäure oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Die Hydrogenolyse in der zweiten Stufe des Verfahrens [B] erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel in Gegenwart von Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, in einem Gemisch mit Wasser und Eisessig, bevorzugt ist ein Gemisch aus Ethanol, Wasser und Eisessig.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

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



worin R^2 , R^7 und R^{26} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Di-(*tert*-butyl)-dicarbonat in Gegenwart einer Base umgesetzt werden.

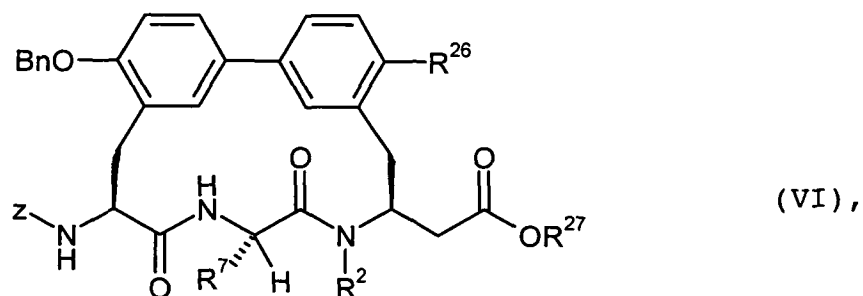
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Natriumhydroxid oder Natriumcarbonat.

Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, oder Wasser.

Vorzugsweise wird die Umsetzung mit Natriumhydroxid in Wasser oder Natriumcarbonat in Methanol durchgeführt.

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



worin R^2 , R^7 und R^{26} die oben angegebene Bedeutung haben, und

R^{27} gleich Benzyl, Methyl oder Ethyl ist,

mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse, wie für die zweite Stufe des Verfahrens [B] beschrieben, gegebenenfalls durch anschließende Umsetzung mit einer Base zur Verseifung des Methyl- oder Ethylesters, umgesetzt werden.

Die Verseifung kann zum Beispiel erfolgen, wie bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel (VI) zu Verbindungen der Formel (IV) beschrieben.

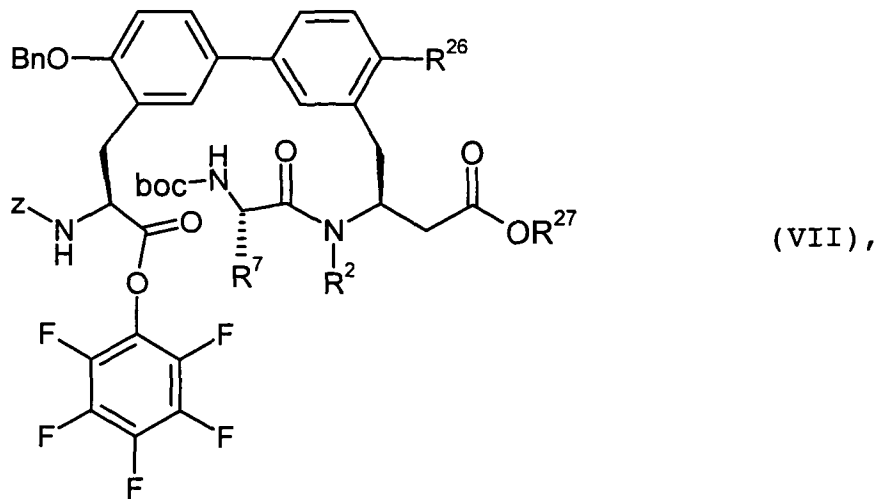
Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in Verbindungen der Formel (VI) der Benzyl-, Methyl- oder Ethylester verseift wird.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, bevorzugt ist Lithiumhydroxid.

Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösungsmittel oder Gemische der Lösungsmittel mit Wasser einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder ein Gemisch aus Methanol und Wasser.

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



worin R^2 , R^7 , R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung haben,

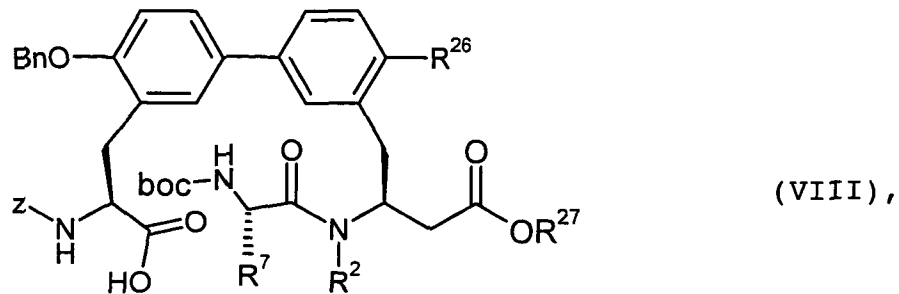
in der ersten Stufe mit Säuren, wie für die zweite Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, und in der zweiten Stufe mit Basen umgesetzt werden.

In der zweiten Stufe erfolgt die Umsetzung mit Basen im Allgemeinen in einem Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Triethylamin.

Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Chloroform, Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, oder Tetrahydrofuran, oder Gemische der Lösungsmittel, bevorzugt ist Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran.

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

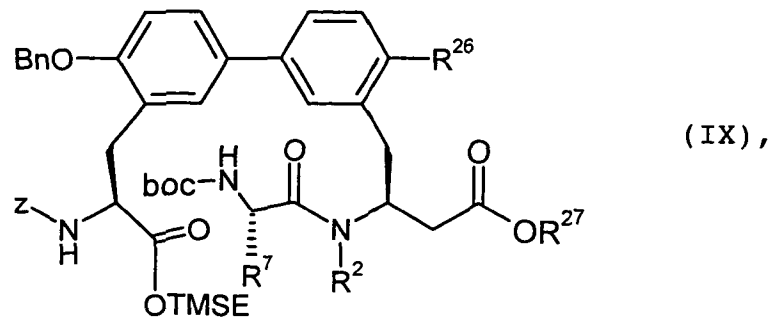


worin R^2 , R^7 , R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Pentafluorphenol in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, wie für die erste Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt bevorzugt mit DMAP und EDC in Dichlormethan in einem Temperaturbereich von -40°C bis 40°C bei Normaldruck.

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



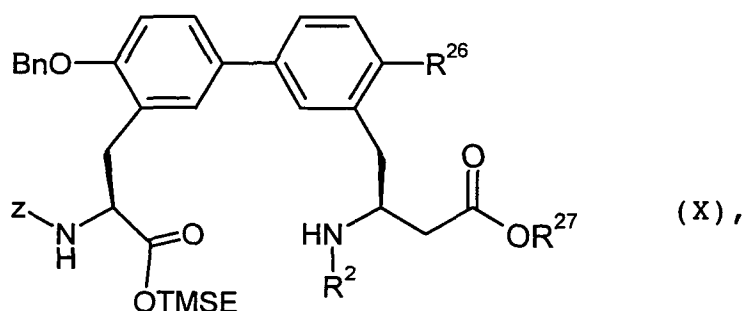
worin R^2 , R^7 , R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Fluorid, insbesondere mit Tetrabutylammoniumfluorid, umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 30°C bei Normaldruck.

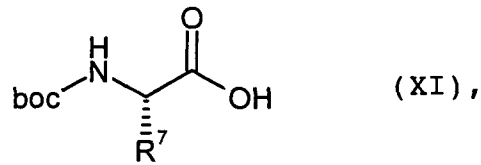
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

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



worin R^2 , R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



worin R⁷ die oben angegebene Bedeutung hat,

in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, wie für die erste Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (XI) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Infektionskrankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen, eingesetzt werden.

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) und Streptokokken (Strept. agalactiae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae, Strept. pyogenes); gram-negative Kokken (neisseria gonorrhoeae) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobacteriaceen, z.B. 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), Proteus (Pr. mirabilis, Pr. rettgeri, Pr. vulgaris), Providencia, Yersinia, sowie die Gattung Acinetobacter. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum die Gattung Pseudomonas (Ps. aeruginosa, Ps. maltophilia) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. Bacteroides fragilis, Vertreter der Gattung Peptococcus, 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 topisch anwendbaren Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, 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 Augeninfektionen.

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;

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): Mykoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische Lungenerkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

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, Rickettsien, Yersinia, erweitert.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von bakteriellen Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antibakteriell wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. 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 oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

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

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 erfolgt. So kann es in

einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

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.

Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

abs.	absolut
aq.	wässrig
Bn	Benzyl
boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bsp.	Beispiel
CDCl ₃	Chloroform
CH	Cyclohexan
d	dublett (im ¹ H-NMR)
dd	dublett von dublett (im ¹ H-NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl

ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol x H ₂ O
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
m	multipllett (im ¹ H-NMR)
min	Minute
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
Pd/C	Palladium/Kohle
PFP	Pentafluorphenol
proz.	Prozent
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)-phosphoniumhexafluorophosphat
q	quartett (im ¹ H-NMR)
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP	Reverse Phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
s	singulett (im ¹ H-NMR)

t	triplett (im ¹ H-NMR)
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMSE	2-(Trimethylsilyl)-ethyl
TPTU	2-(2-Oxo-1(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
Z	Benzyloxycarbonyl

LC-MS- und HPLC-Methoden:

Methode 1 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 2.5 min 30%A \rightarrow 3.0 min 5%A \rightarrow 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 2 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 2.5 min 30%A \rightarrow 3.0 min 5%A \rightarrow 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

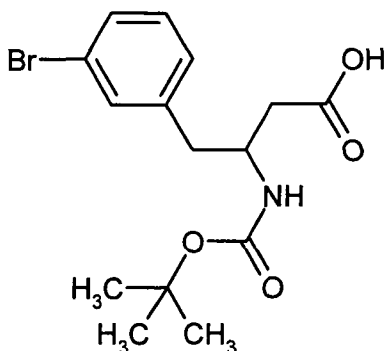
Methode 3 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP

Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LCMS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 5.5 min 10%A; Fluss: 0.8 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen**Beispiel 1A**

4-(3-Bromphenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butansäure



Eine Lösung von 8.0 g (31.1 mmol) 3-Amino-4-(3-bromphenyl)butansäure in 100 ml Wasser wird mit 62 ml 1N Natronlauge versetzt. Unter Rühren wird eine Lösung von 20 g (93 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 100 ml Methanol bei RT hinzu gegeben und für 2 h gerührt. Durch Zugabe von 0.1N Salzsäure stellt man pH 3 ein und extrahiert zweimal mit Essigsäureethylester. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird ohne weitere Reinigung verwendet.

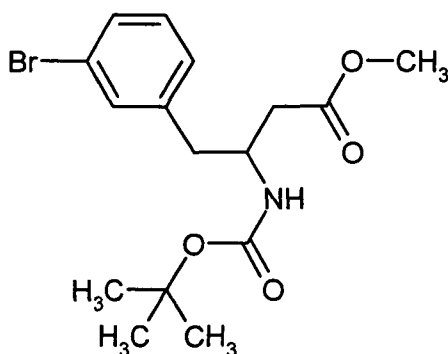
Ausbeute: 7.0 g (56% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.55$ min

MS (EI): $m/z = 359$ (M+H)⁺

Beispiel 2A

4-(3-Bromphenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butansäure-methylester



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 7.1 g (17.4 mmol) 4-(3-Bromphenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butansäure (Beispiel 1A) in 100 ml Methanol werden 5.68 g (30 mmol) EDC und 0.71 g (5.23 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird mit Acetonitril verrührt, abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

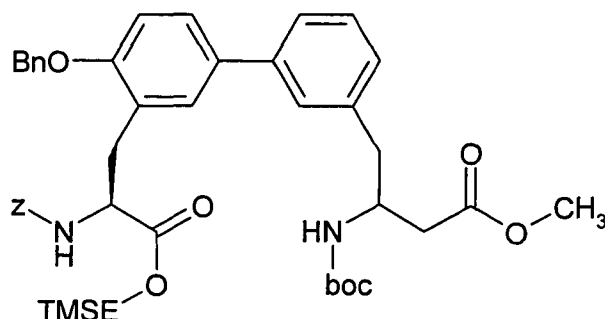
Ausbeute: 4.0 g (60% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.70$ min.

MS (EI): $m/z = 373$ (M+H)⁺.

Beispiel 3A

4-(4'-(Benzyloxy)-3'-{(2S)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}biphenyl-3-yl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]butansäuremethylester



Eine Lösung von 1.0 g (2.66 mmol) 4-(3-Bromphenyl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]butansäuremethylester (Beispiel 2A) und 2.51 g (3.0 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-N-[(benzyloxy)carbonyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-L-phenylalaninat (Beispiel 84A aus WO03/106480) in 13 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon und 1 ml Wasser wird inertisiert und mit Argon gesättigt. Anschließend gibt man 0.2 g (0.27 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium (II)chlorid (PdCl₂(dppf)) und 1.7 g (5.3 mmol) Cäsiumcarbonat hinzu. Das Reaktionsgemisch wird mit Argon leicht überströmt und für 6 h bei 50°C gerührt. Die Mischung wird abgekühlt, in Essigsäureethylester aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan: Essigsäureethylester 20:1 → 10:1).

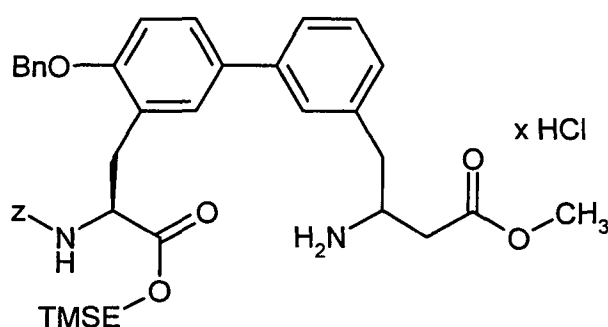
Ausbeute: 1.84 g (83% d. Th.).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.72$ min

MS (EI): $m/z = 797$ (M+H)⁺.

Beispiel 4A

3-Amino-4-(4'-(benzyloxy)-3'-{(2*S*)-2-[[(benzyloxy) carbonyl]-amino]-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}biphenyl-3-yl)butansäuremethylester - Hydrochlorid



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.84 g (2.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A in 20 ml wasserfreiem Dioxan werden 20 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung zugetropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

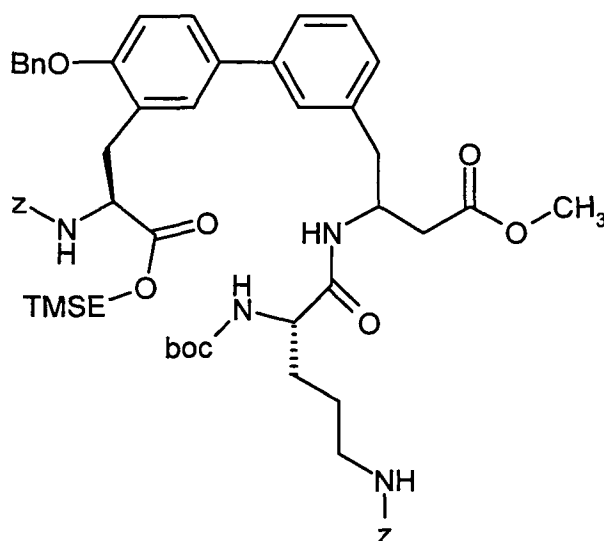
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.38$ min.

MS (EI): $m/z = 733$ (M-HCl+H)⁺.

Beispiel 5A

4-(4'-(Benzyloxy)-3'-{(2*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}biphenyl-3-yl)-3-({(2*S*)-5-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-pentanoyl)amino)butansäuremethylester



Zu einer Lösung von 1.63 g (2.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A und 0.90 g (2.44 mmol) N^5 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 20 ml abs. DMF werden bei 0°C (Badtemperatur) 0.93 g (2.44 mmol) HATU und 1.0 ml (6.2 mmol) Hünig-Base gegeben. Man rührt 30 min. bei dieser Temperatur, versetzt dann mit weiteren 0.3 ml (1.5 mmol) Hünig-Base und lässt die Temperatur auf RT ansteigen. Nach Reaktion über Nacht engt man alles im Vakuum zur Trockne ein und der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Silicagel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan / Essigsäureethylester 20:1 → 5:1).

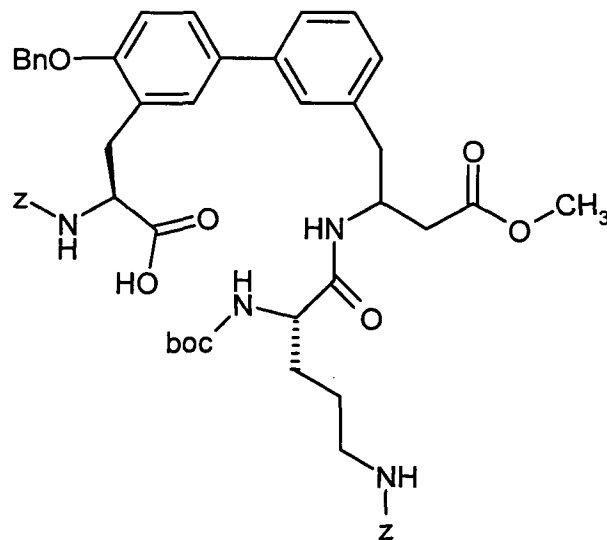
Ausbeute: 1.80 g (78% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.42$ min.

MS (EI): $m/z = 1045$ (M+H)⁺

Beispiel 6A

(2*S*)-3-[4-(Benzyloxy)-3'-(2-{{[(2*S*)-5-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-(carboxyamino)pentanoyl]amino}-4-methoxy-4-oxobutyl]-biphenyl-3-yl]-2-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}propansäure



Zu einer Lösung von 1.80 g (1.72 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 30 ml absolutem DMF werden tropfenweise 3.44 ml 1N Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung in THF hinzugegeben. Nach 1 h bei RT wird auf 0°C abgekühlt und mit Eiswasser und wenigen Tropfen 1N Salzsäure versetzt. Es wird sofort mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

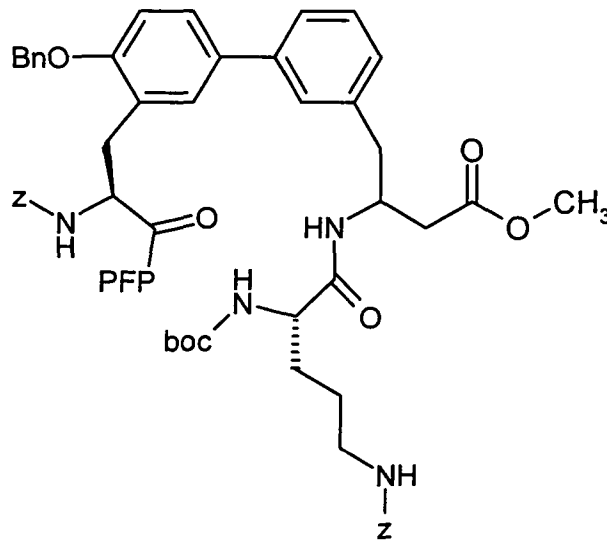
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.06$ min.

MS (EI): $m/z = 945$ (M+H)⁺.

Beispiel 7A

4-{4'-(Benzyloxy)-3'-[(2*S*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-oxo-3-(pentafluorphenoxy)propyl]biphenyl-3-yl}-3-({(2*S*)-5-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-pentanoyl}amino)butansäuremethylester



Eine Lösung aus 1.63 g (1.72 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A in 55 ml abs. Dichlormethan wird auf -25°C abgekühlt und unter Rühren mit 0.95 g (5.2 mmol) Pentafluorphenyl, 0.021 g (0.17 mmol) DMAP und 0.43 g (2.24 mmol) EDC versetzt. Man lässt die Temperatur langsam auf RT ansteigen und rührt über Nacht nach. Es wird im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

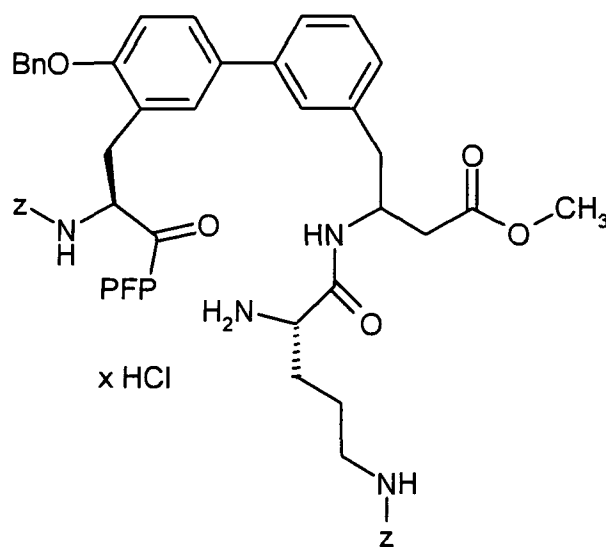
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.24$ min.

MS (EI): $m/z = 1111$ (M+H)⁺

Beispiel 8A

3-[(2*S*)-2-Amino-5-[(benzyloxy)carbonylamino]pentanoyl]-amino]-4-[4'-(benzyloxy)-3'-[(2*S*)-2-[(benzyloxy)carbonylamino]-3-oxo-3-(pentafluorophenoxy)propyl]biphenyl-3-yl]butansäuremethylester - Hydrochlorid



Eine Lösung aus 1.91 g (1.72 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A in 10 ml Dioxan wird unter Rühren bei 0°C mit 26 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Man rührt 45 min bei 0°C, lässt die Temperatur auf RT ansteigen, und engt dann alles im Vakuum zur Trockne ein. Nach Trocknen im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz erhält man das Produkt.

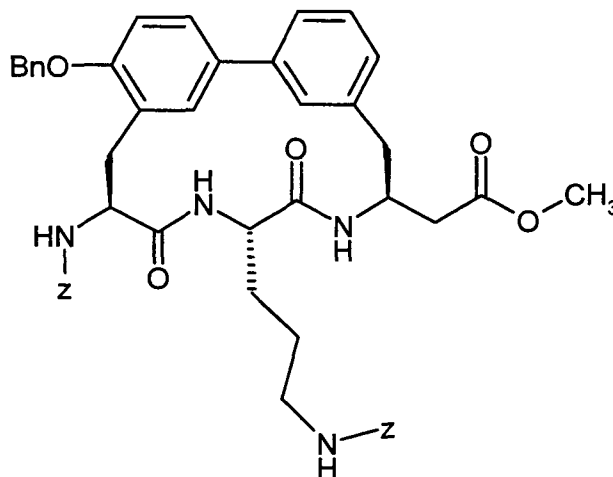
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.32$ min.

MS (EI): $m/z = 1011$ (M-HCl+H)⁺

Beispiel 9A

[(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(Benzyloxy)-14-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-11-(3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}propyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]essigsäuremethylester



Eine Lösung von 1.8 g (1.72 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A in 600 ml abs. Dichlormethan wird unter kräftigem Rühren tropfenweise in 20 min mit einer Lösung von 4.8 ml (34.4 mmol) Triethylamin in 200 ml Dichlormethan versetzt. Man lässt über Nacht weiterrühren und dampft alles im Vakuum ein (Badtemperatur $\leq 40^\circ\text{C}$). Der Rückstand wird mit Acetonitril verrührt und der zurückbleibende Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

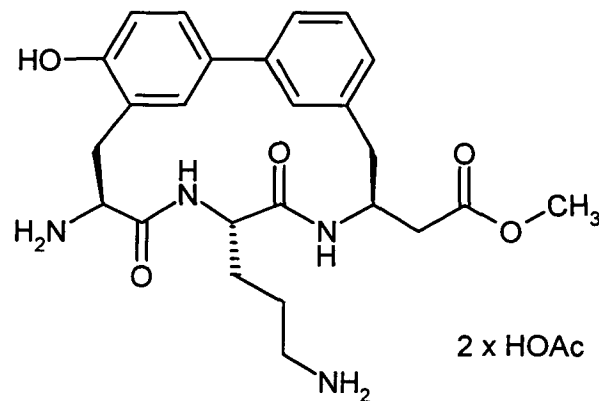
Ausbeute: 0.71 g (49% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.02$ min.

MS (EI): $m/z = 827$ (M+H)⁺

Beispiel 10A

[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]essigsäuremethylester - Dihydroacetat



Es werden 0.69 g (0.834 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A in ein Gemisch aus 50 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol (4:1:1) gegeben. Dazu gibt man 70 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 24 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird im Hochvakuum bis zur Gesichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: quant.

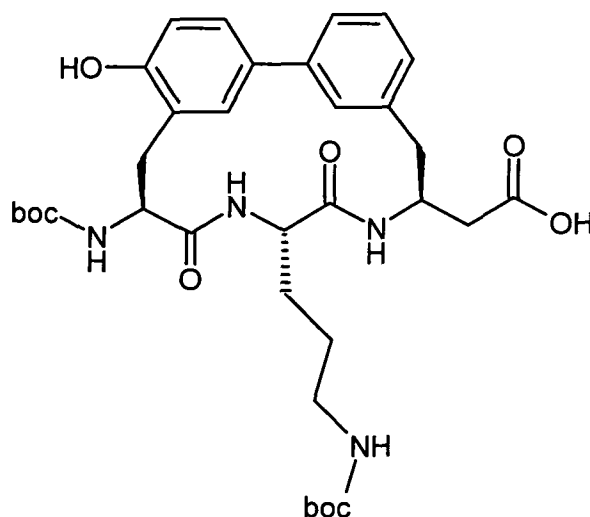
LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.30$ min.

MS (EI): $m/z = 469$ (M-2HOAc+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 4H), 2.61 (m_c, 1H), 2.78 (m_c, 1H), 2.85-3.2 (m, 4H), 3.56 (m_c, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.38-4.5 (m, 2H), 4.57 (m_c, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H).

Beispiel 11A

[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]essigsäure



Eine Lösung von 0.58 g (0.99 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A in 10 ml Wasser wird mit 5 ml 1N Natronlauge versetzt. Unter Rühren wird eine Lösung von 0.65 g (2.96 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 3.7 ml Methanol bei RT hinzu gegeben und für

2 h gerührt. Der Ansatz wird auf 25 ml Wasser gegeben, mit 0.1N Salzsäure stellt man pH 3 ein und schüttelt dreimal mit Essigsäureethylester aus. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz gereinigt.

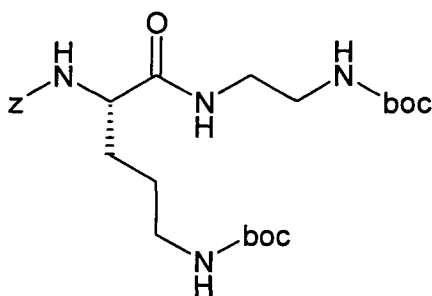
Ausbeute: 0.46 g (71% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.15$ min.

MS (EI): $m/z = 655$ (M+H)⁺

Beispiel 12A

Benzyl-((1S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino)carbonyl]butyl)carbamate



Unter Argon werden 300 mg (0.82 mmol) N^2 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^5 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 171 mg (1.06 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamate in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 204 mg (1.06 mmol) EDC und 33 mg (0.25 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum

eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

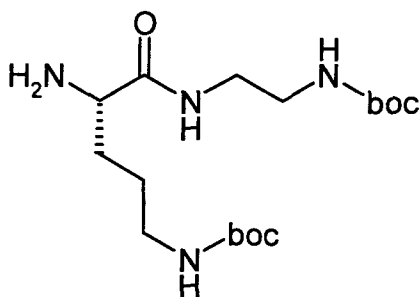
Ausbeute: 392 mg (94% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.36$ min.

MS (ESI): $m/z = 509$ (M+H)⁺

Beispiel 13A

*N*⁵-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



Eine Lösung von 390 mg (0.77 mmol) Benzyl-{(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)-amino]carbonyl]butyl}carbamat (Beispiel 12A) in 50 ml Ethanol wird nach Zugabe von 40 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 4 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird

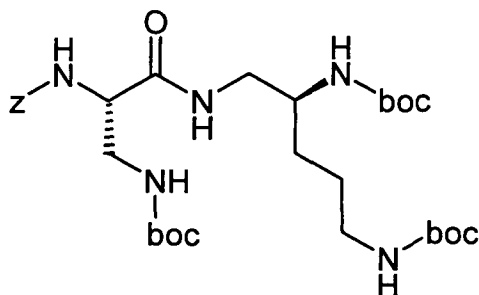
im Vakuum zur Trockne eingeengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 263 mg (91% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 375 (M+H)^+$; $397 (M+Na)^+$.

Beispiel 14A

Benzyl-*tert*-butyl[(2*S*)-3-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]pentyl)amino)-3-oxopropan-1,2-diyl]biscarbat



Unter Argon werden 0.127 g (0.37 mmol) *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-*L*-alanin und 0.193 g (0.49 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbat (Beispiel 140A aus WO 05/033129) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.093 g (0.49 mmol) EDC und 0.015 g (0.11 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird per präparativer

HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.25% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) gereinigt.

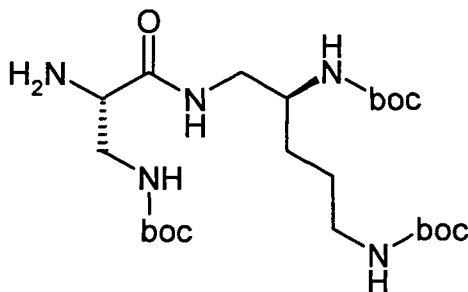
Ausbeute: 0.126 g, (53% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.65$ min.

MS (ESI): $m/z = 638$ (M+H)⁺

Beispiel 15A

tert-Butyl-[(2*S*)-2-amino-3-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-3-oxopropyl]carbamate



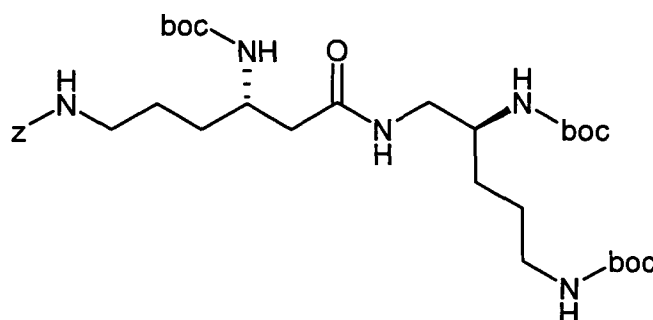
Zu einer Mischung aus 0.122 g (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A in 50 ml Ethanol gibt man 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 4 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (ESI): $m/z = 504$ (M+H)⁺

Beispiel 16A

Benzyl-{{(4*S*)-6-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-6-oxohexyl}-carbammat



Unter Argon werden 0.1 g (0.263 mmol) (3*S*)-6-[[(Benzyloxy)-carbonyl]amino]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexancarbonsäure (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1477-1482) und 0.108 g (0.342 mmol) *tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]pentyl}carbammat (Beispiel 140A aus WO 05/033129) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.066 g (0.342 mmol) EDC und 0.011 g (0.079 mmol) HOBT zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

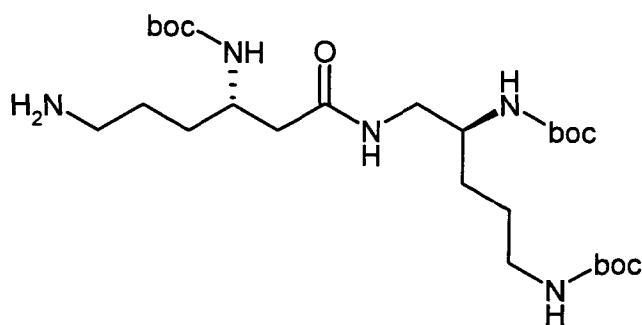
Ausbeute: 0.127 g, (71% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.36$ min.

MS (ESI): $m/z = 680 (M+H)^+$

Beispiel 17A

tert-Butyl-{(1*S*)-4-amino-1-[2-((2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxy-carbonyl)amino]pentyl)amino)-2-oxoethyl]butyl}carbamate



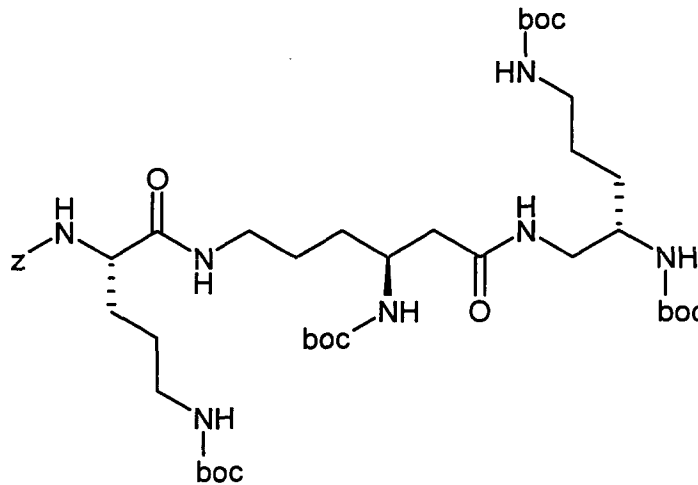
Zu einer Mischung aus 0.127 g (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A in 10 ml Ethanol gibt man 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (ESI): $m/z = 546 (M+H)^+$

Beispiel 18A

Benzyl-((1*S*,7*S*,12*S*)-7,12-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-19,19-dimethyl-2,9,17-trioxo-18-oxa-3,10,16-triazaicos-1-yl)carbamate



Unter Argon werden 44 mg (0.12 mmol) N^2 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^5 -[(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 85 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A in 8 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 30 mg (0.16 mmol) EDC und 4.9 mg (0.036 mmol) HOBT zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet

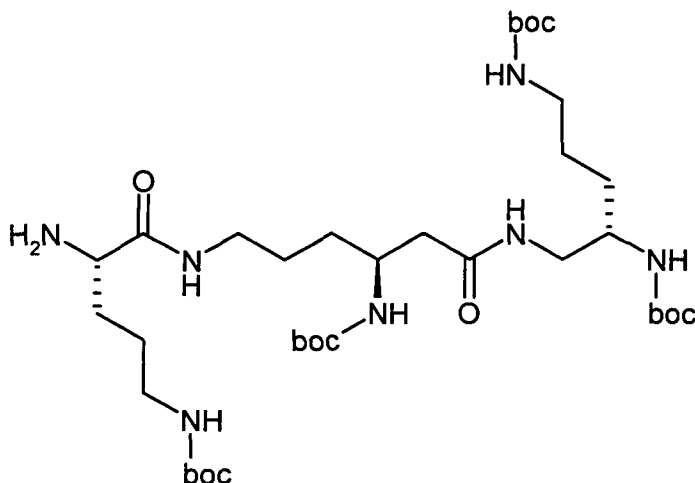
Ausbeute: 91 mg (85% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.35$ min.

MS (ESI): $m/z = 894 (M+H)^+$

Beispiel 19A

tert-Butyl- $\{(4S,10S,15S)$ -4-amino-10,15-bis[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]-22,22-dimethyl-5,12,20-trioxo-21-oxa-6,13,19-triazatricos-1-yl}carbamate



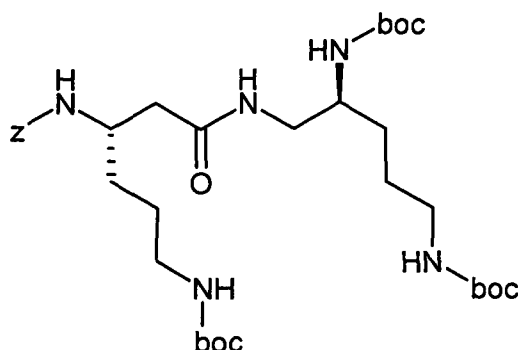
Eine Lösung von 91 mg (0.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A in 10 ml Ethanol wird nach Zugabe von 10 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (ESI): $m/z = 760 (M+H)^+$.

Beispiel 20A

Benzyl-{{(1*S*)-1-[2-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-2-oxoethyl]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}-carbamate



Unter Argon werden 0.1 g (0.26 mmol) (3*S*)-3-[[*(Benzyloxy)*-carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexancarbonsäure (*J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4246-4253) und 0.11 g (0.34 mmol) *tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}-carbamate (Beispiel 140A aus WO 05/033129) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.065 g (0.34 mmol) EDC und 0.011 g (0.079 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

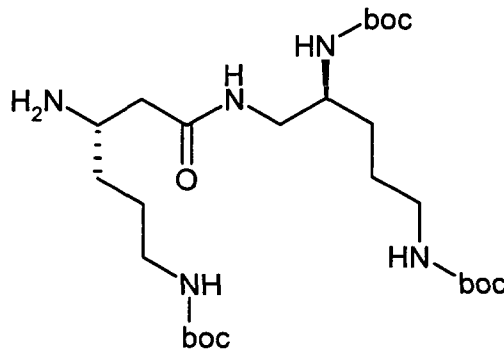
Ausbeute: 0.146 g, (82% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.5$ min.

MS (ESI): $m/z = 680$ (M+H)⁺

Beispiel 21A

tert-Butyl-[(4*S*)-4-amino-6-((2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino]-6-oxohexyl]carbamate



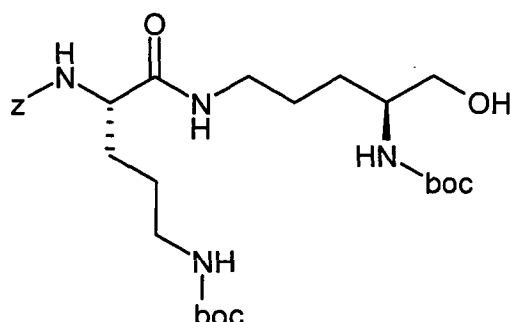
Zu einer Mischung aus 0.146 g (0.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A in 10 ml Ethanol gibt man 22 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (ESI): $m/z = 546$ (M+H)⁺

Beispiel 22A

Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-hydroxypentyl]amino)carbonyl]butyl)-carbammat



Unter Argon werden 0.155 g (0.42 mmol) *N*²-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*⁵-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 0.12 g (0.55 mmol) *tert*-Butyl-[(1*S*)-4-amino-1-(hydroxymethyl)butyl]carbammat (Beispiel 172A aus WO 05/033129) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.105 g (0.55 mmol) EDC und 0.017 g (0.13 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird per präparativer HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.25% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) gereinigt.

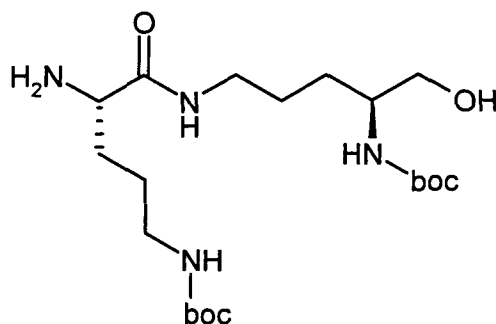
Ausbeute: 0.164 g (69% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.05$ min.

MS (EI): $m/z = 567 (M+H)^+$

Beispiel 23A

*N*⁵-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{(4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-5-hydroxypentyl}-*L*-ornithinamid



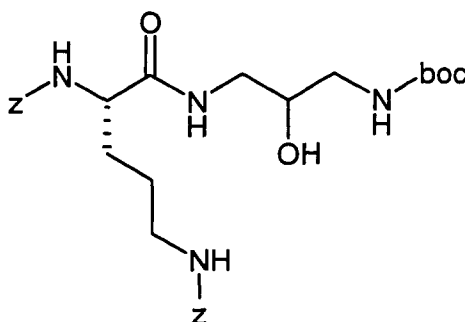
Zu einer Mischung aus 0.164 g (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A in 10 ml Ethanol gibt man 30 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 0.125 g (quant.)

MS (EI): $m/z = 433 (M+H)^+$

Beispiel 24A

Benzyl-{(1*S*)-4-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-1-[(3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl)amino)carbonyl]butyl}carbamid



Unter Argon werden 0.20 g (0.50 mmol) N^2, N^5 -Bis[(benzyloxy)-carbonyl]-*L*-ornithin und 0.124 g (0.65 mmol) *tert*-Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)carbamat in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.124 g (0.65 mmol) EDC und 0.02 g (0.15 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

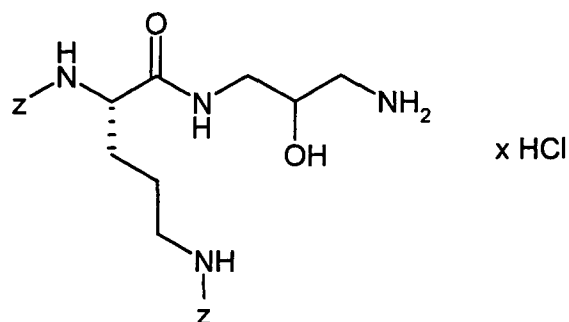
Ausbeute: 0.245 g (86% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.15$ min.

MS (EI): $m/z = 573$ (M+H)⁺

Beispiel 25A

Benzyl-((4*S*)-5-[(3-amino-2-hydroxypropyl)amino]-4-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5-oxopentyl)carbamat - Hydrochlorid



Eine Lösung von 0.263 g (0.46 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 6.8 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 2 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

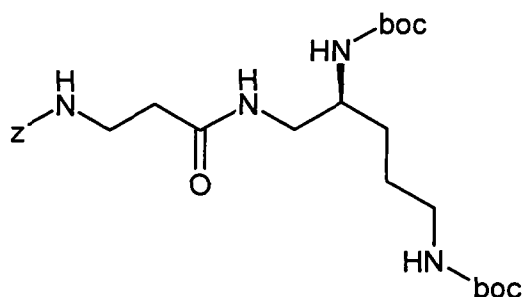
Ausbeute: 0.205 g (88% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.47$ min.

MS (EI): $m/z = 473$ (M-HCl+H)⁺

Beispiel 26A

Benzyl-[3-((2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)-amino)-3-oxopropyl]carbamate



Unter Argon werden 0.10 g (0.45 mmol) *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-beta-alanin und 0.185 g (0.58 mmol) *tert*-Butyl-{(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbammat (Beispiel 140A aus WO 05/033129) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.112 g (0.58 mmol) EDC und 0.018 g (0.134 mmol) HOBT zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

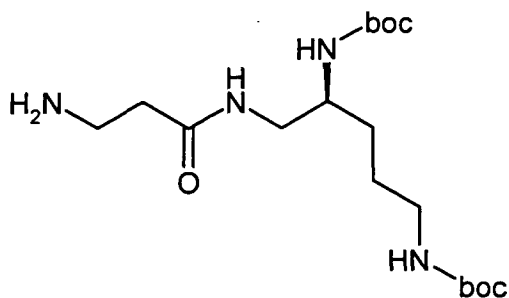
Ausbeute: 0.215 g (92% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.19$ min.

MS (EI): $m/z = 523$ (M+H)⁺

Beispiel 27A

tert-Butyl-{(4*S*)-5-[(3-aminopropanoyl)amino]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbammat



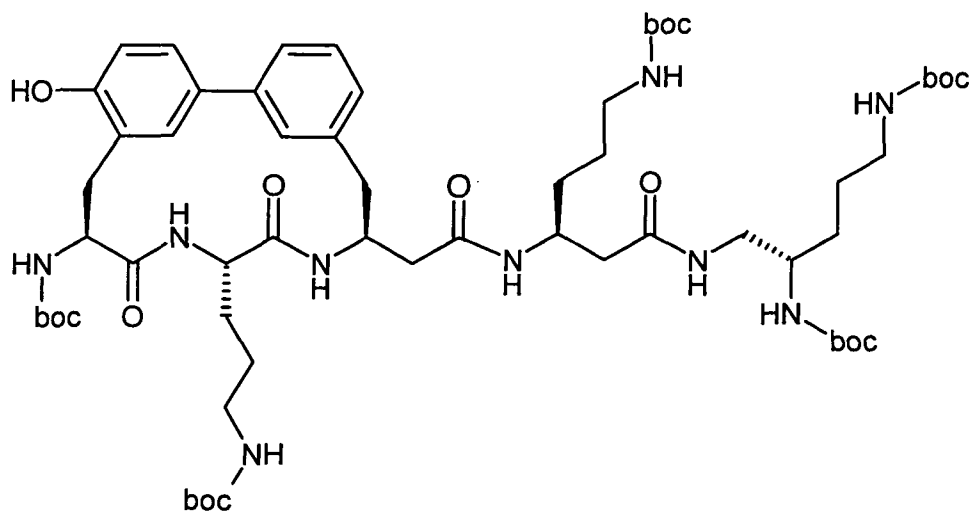
Zu einer Mischung aus 0.215 g (0.41 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A in 10 ml Ethanol gibt man 40 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 0.160 g (quant.)

MS (EI): $m/z = 389$ (M+H)⁺

Beispiel 28A

tert-Butyl-[(4*S*)-6-({(2*S*)-2,5-bis[*tert*-butoxycarbonyl]amino}pentyl)amino]-4-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[*tert*-butoxycarbonyl]amino]-11-{3-[*tert*-butoxycarbonyl]amino}propyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]acetyl)amino]-6-oxohexyl]carbamate



Es werden 30 mg (0.046 mmol) [(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]essigsäure (Beispiel 11A) und 32.5 mg (0.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21A in 2.0 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 11.4 mg (0.06 mmol) EDC und 1.9 mg (0.014 mmol) HOBt und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum einrotiert und chromatographisch über Sephadex-LH20 (Laufmittel: Methanol / Essigsäure 0.25%) gereinigt.

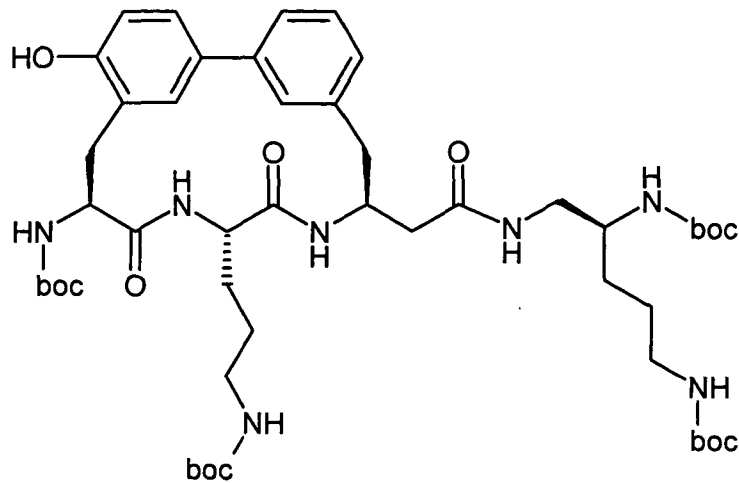
Ausbeute: 21 mg (38% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.79$ min.

MS (ESI): $m/z = 1182$ (M+H)⁺

Beispiel 29A

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[2-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-2-oxoethyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-propyl}carbamate



Es werden 30 mg (0.046 mmol) [(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]essigsäure (Beispiel 11A) und 18.9 mg (0.06 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamat (Beispiel 140A aus WO 05/033129) in 2.0 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 11.4 mg (0.06 mmol) EDC und 1.9 mg (0.014 mmol) HOBt und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum einrotiert und chromatographisch über Sephadex-LH20 (Laufmittel: Methanol / Essigsäure 0.25%) gereinigt.

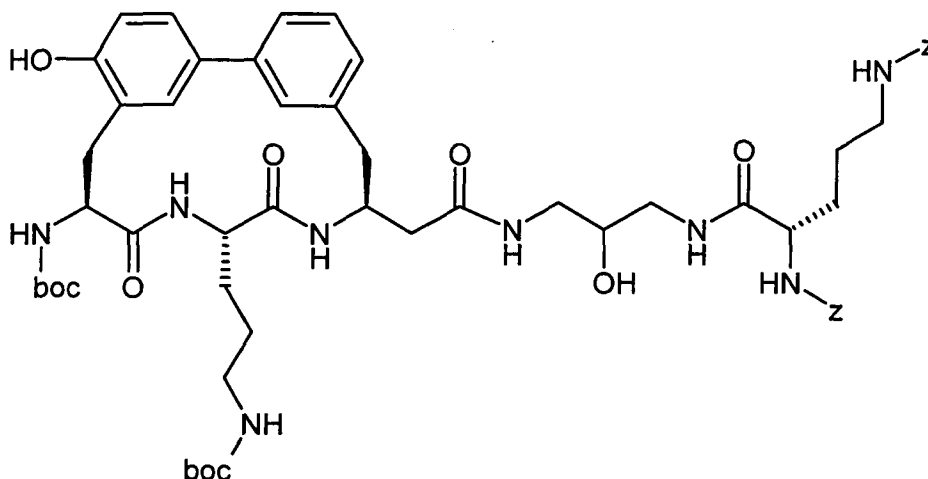
Ausbeute: 21 mg (48% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.63$ min.

MS (ESI): $m/z = 954$ (M+H)⁺

Beispiel 30A

Benzyl-[(1*S*)-4-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}-1-({[3-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]acetyl)amino)-2-hydroxypropyl]amino}carbonyl)butyl]carbamate



Es werden 35 mg (0.053 mmol) [(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]essigsäure (Beispiel 11A) und 35.4 mg (0.069 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A in 2.0 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 30.6 mg (0.06 mmol) PyBOP und 0.03 ml Diisopropylethylamin und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum einrotiert, der Rückstand wird mit Acetonitril/Wasser (1:1) verrührt, abfiltriert und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

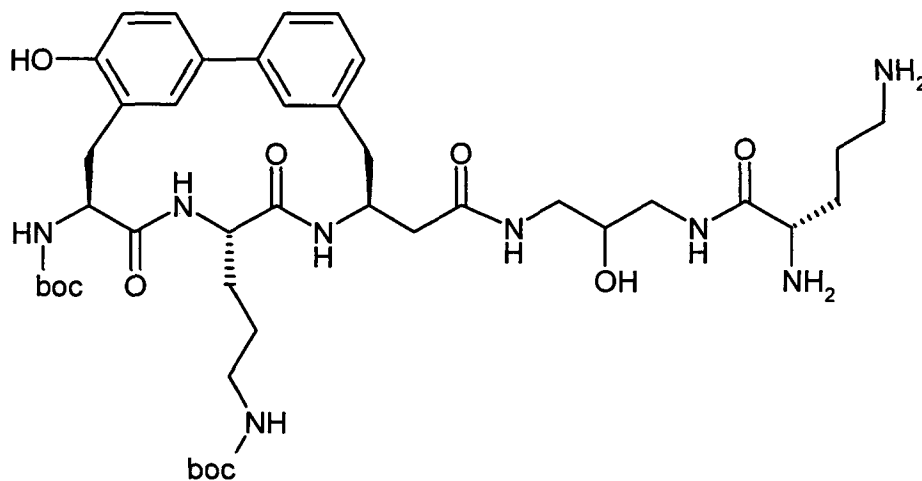
Ausbeute: 16 mg (27% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.58$ min.

MS (ESI): $m/z = 1109$ (M+H)⁺

Beispiel 31A

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-17-hydroxy-8-(2-{[2-hydroxy-3-(L-ornithylamino)propyl]amino}-2-oxoethyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamate



Zu einer Mischung aus 15.8 mg (0.014 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A in 5 ml Ethanol gibt man 5 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über einen Milliporefilter filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

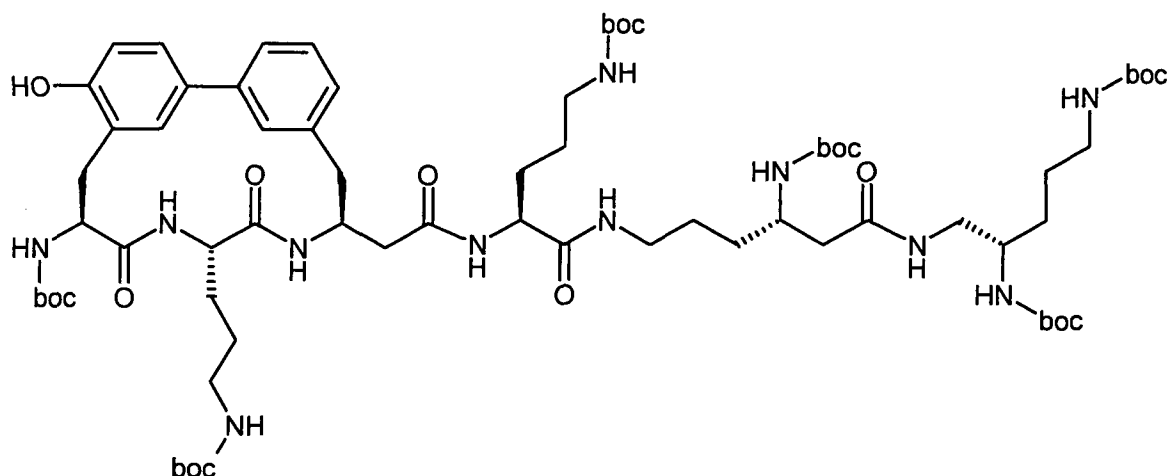
Ausbeute: 11.8 mg (99% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.21$ min.

MS (ESI): $m/z = 841 (M+H)^+$

Beispiel 32A

tert-Butyl-[(4*S*,10*S*,15*S*)-10,15-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]acetyl)amino)-22,22-dimethyl-5,12,20-trioxo-21-oxa-6,13,19-triazatricos-1-yl]carbamate



Es werden 27.3 mg (0.042 mmol) [(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]essigsäure (Beispiel 11A) und 38 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A in 2.0 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 10.4 mg (0.054 mmol) EDC und 1.7 mg (0.013 mmol) HOBT und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum einrotiert und chromatographisch über Sephadex-LH20 (Laufmittel: Methanol / Essigsäure 0.25%) gereinigt.

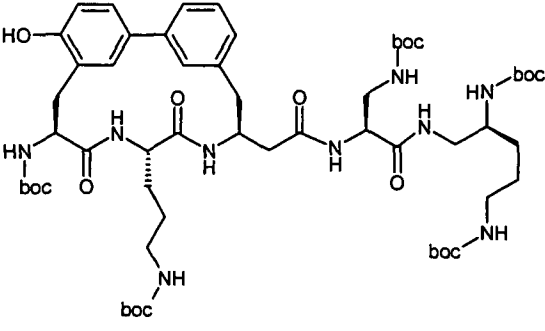
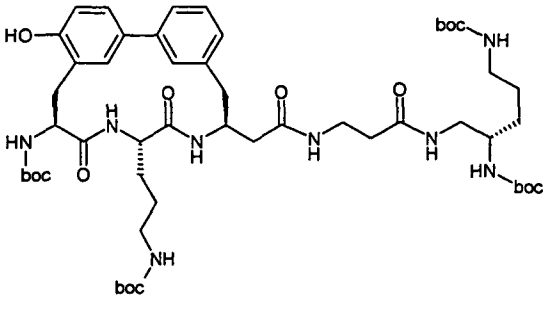
Ausbeute: 19.2 mg (33% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.87$ min.

MS (ESI): $m/z = 1396$ (M+H)⁺

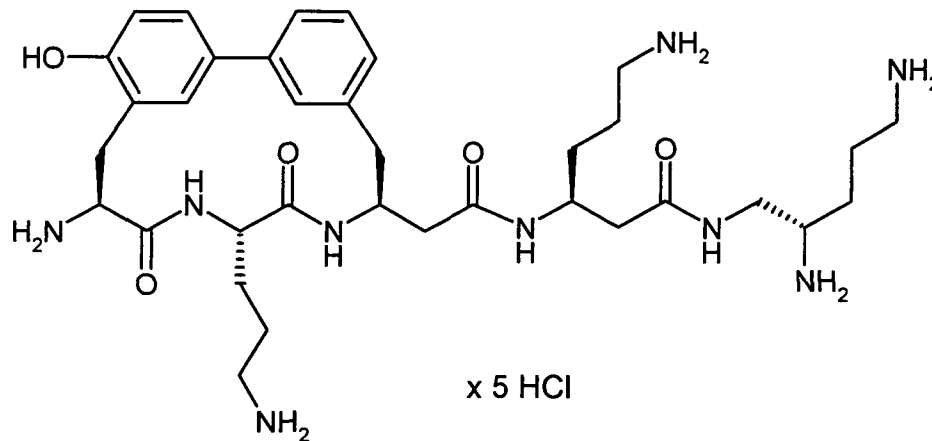
Analog zur Vorschrift des Beispiels 28A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 33A bis 37A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
33A	11A + 13A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.41$ min. MS (ESI): $m/z = 1011$ (M+H) ⁺ .
34A	11A + <i>tert</i> -Butyl-(2-aminoethyl)carbammat		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.42$ min. MS (ESI): $m/z = 797$ (M+H) ⁺ .
35A	11A + 23A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.34$ min. MS (ESI): $m/z = 1083$ (M+H) ⁺ .

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
36A	11A + 15A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.95$ min. MS (ESI): $m/z = 1140$ (M+H) ⁺ .
37A	11A + 27A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.50$ min. MS (ESI): $m/z = 1026$ (M+H) ⁺ .

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

(3S)-6-Amino-3-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]acetyl}amino)-*N*-[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]hexanamid - Pentahydrochlorid



Eine Lösung von 20.7 mg (0.018 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 2 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 2 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 14 mg (93% d. Th.)

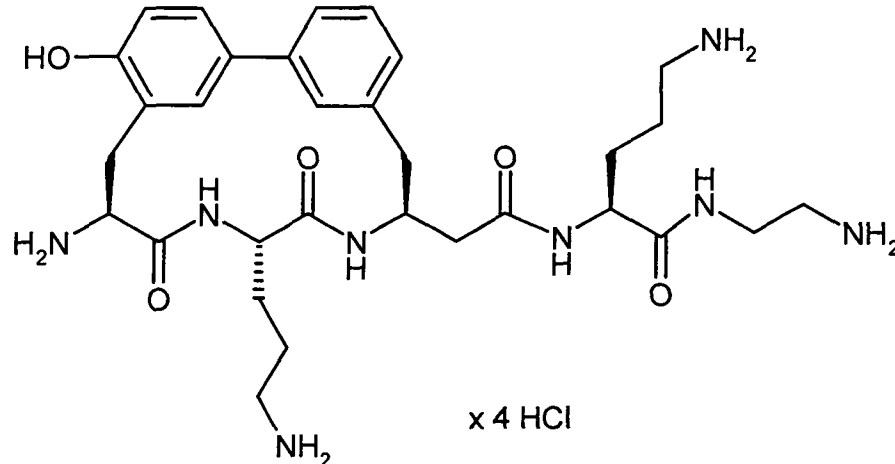
MS (ESI): $m/z = 682 (M-5HCl+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.45\text{--}1.95$ (m, 12H), 2.3–2.6 (m, 3H), 2.75 (m_c , 1H), 2.9–3.2 (m, 11H), 3.3–3.7 (m, 3H), 4.13 (m_c , 1H), 4.32 (m_c , 1H), 4.47 (m_c , 1H), 6.9–7.0 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.4–7.5 (m, 2H).

Analog zur Vorschrift des Beispiels 1 werden die im folgenden aufgeführten Beispiele 2 bis 9 aus den entsprechenden Edukten hergestellt.

Beispiel 2

N^2 -{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicoso-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]acetyl}-*N*-(2-aminoethyl)-*L*-ornithinamid - Tetrahydrochlorid



Hergestellt aus Beispiel 33A; Ausbeute: 93% d. Th.

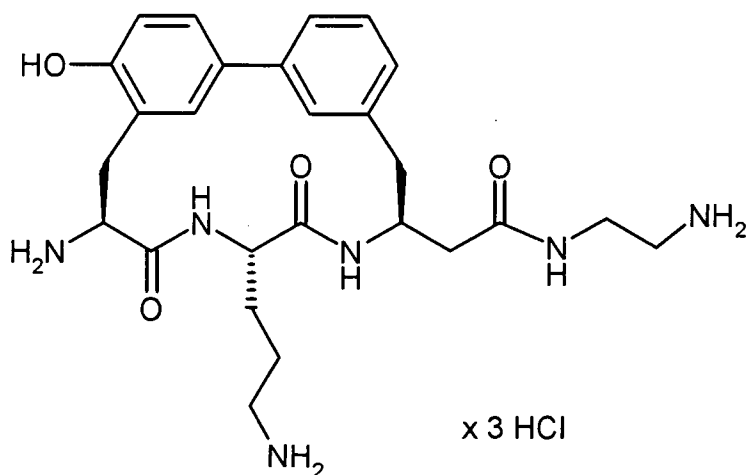
LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.56$ min.

MS (ESI): $m/z = 611$ ($M-4\text{HCl}+H$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.55\text{--}1.95$ (m, 8H), 2.48 (m_c , 1H), 2.7–2.85 (m, 2H), 2.87–3.2 (m, 7H), 3.35–3.8 (m, 4H), 4.17 (m_c , 1H), 4.40 (m_c , 1H), 4.48 (m_c , 1H), 4.58 (m_c , 1H), 6.9–7.0 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.4–7.5 (m, 2H).

Beispiel 3

2-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]-*N*-(2-aminoethyl)acetamid - Trihydrochlorid



Hergestellt aus Beispiel 34A; Ausbeute: 81% d. Th.

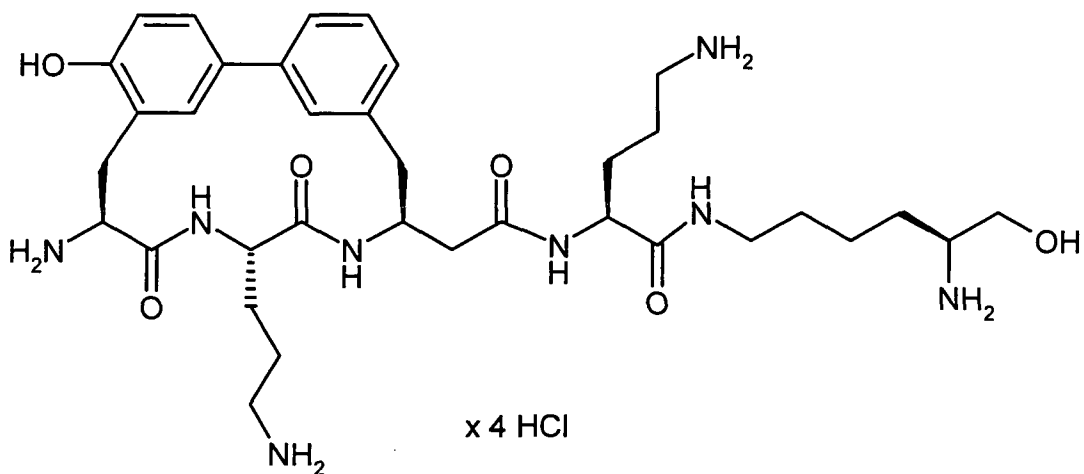
LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.74$ min.

MS (ESI): $m/z = 497$ ($M-3\text{HCl}+\text{H}$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.6\text{--}1.9$ (m, 4H), 2.45 (m_c , 1H), 2.67 (m_c , 1H), 2.7–3.2 (m, 7H), 3.34–3.62 (m, 3H), 4.38–4.50 (m, 2H), 4.57 (m_c , 1H), 6.93 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.37–7.46 (m, 2H).

Beispiel 4

*N*²-{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]acetyl}-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-hydroxyhexyl]-*L*-ornithinamid - Tetrahydrochlorid



Hergestellt aus Beispiel 35A; Ausbeute: 97% d. Th.

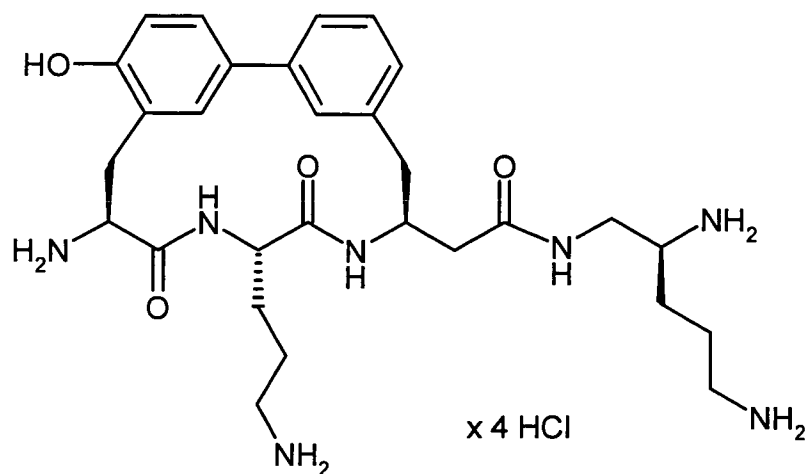
LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.32$ min.

MS (ESI): $m/z = 682$ ($M-4HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.25-1.95$ (m, 14H), 2.48 (m_c, 1H), 2.62-2.83 (m, 2H), 2.85-3.30 (m, 8H), 3.45-3.8 (m, 4H), 4.12 (m_c, 1H), 4.40 (m_c, 1H), 4.48 (m_c, 1H), 4.58 (m_c, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

Beispiel 5

2-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]-*N*-[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]acetamid - Tetrahydrochlorid



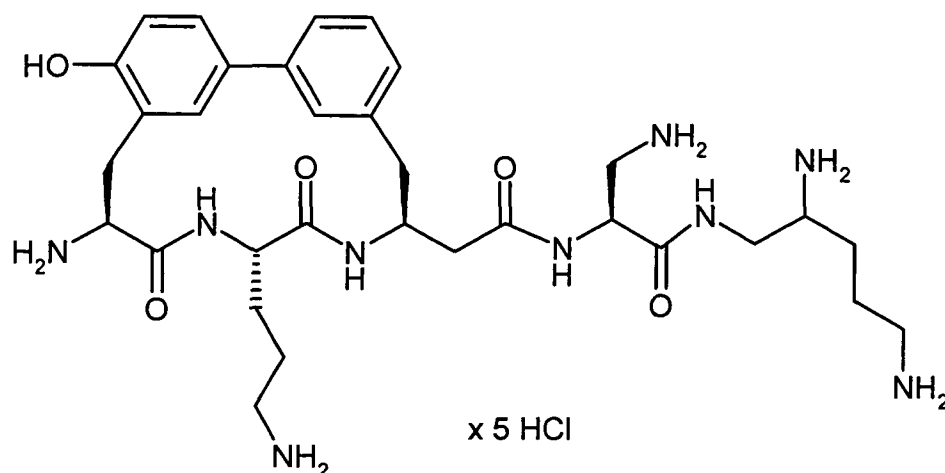
Hergestellt aus Beispiel 29A; Ausbeute: 97% d. Th.

MS (ESI): $m/z = 554 (M-4HCl+H)^+$.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.55-1.9$ (m, 8H), 2.48 (m_c, 1H), 2.67 (m_c, 1H), 2.8-3.2 (m, 7H), 3.3-3.7 (m, 4H), 4.38-4.50 (m, 2H), 4.58 (m_c, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 6.95 (m_c, 1H), 7.25-7.50 (m, 4H).

Beispiel 6

3-Amino-*N*²-{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]acetyl}-*N*-(2,5-diaminopentyl)-*L*-alaninamid - Tetrahydrochlorid



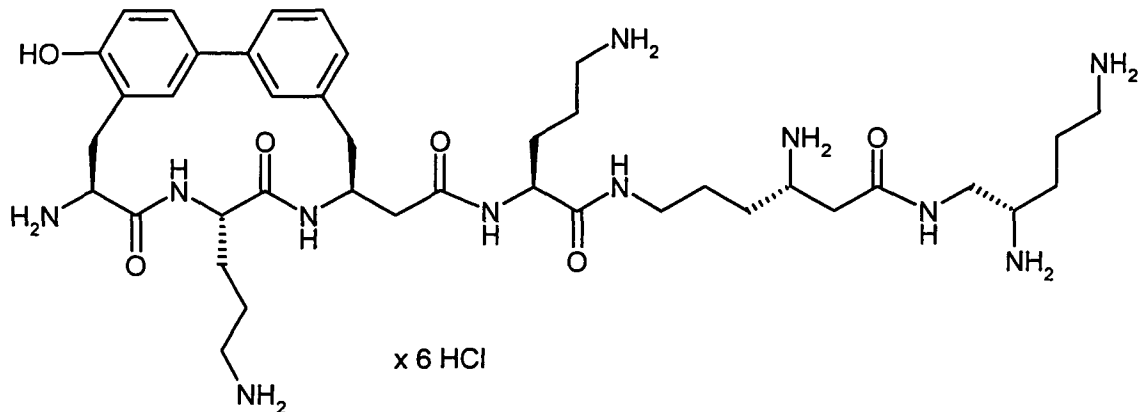
Hergestellt aus Beispiel 36A; Ausbeute: 99% d. Th.

MS (ESI): $m/z = 640 (M-5HCl+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 8H), 2.53 (m_c , 1H), 2.68-2.85 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 7H), 3.23 (m_c , 1H), 3.33-3.63 (m, 4H), 4.48 (m, 2H), 4.55-4.75 (m, 2H, unter D_2O), 6.91-7.0 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

Beispiel 7

(3*S*)-3-Amino-6-[(*N*²-{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]acetyl}-*L*-ornithyl)amino]-*N*-[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]hexanamid - Hexahydrochlorid



Hergestellt aus Beispiel 32A; Ausbeute: 99% d. Th.

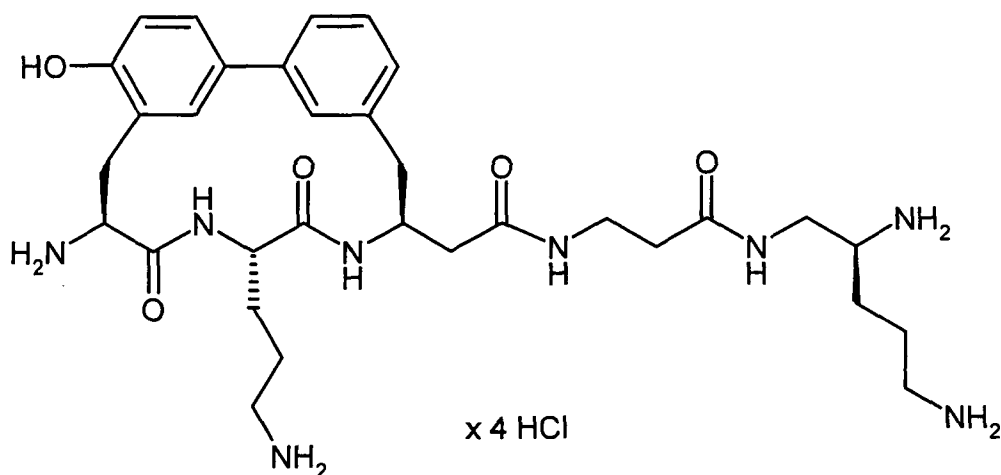
LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.23$ min.

MS (ESI): $m/z = 796$ ($M-6HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.45-1.95$ (m, 16H), 2.45-2.6 (m, 2H), 2.62-2.85 (m, 3H), 2.9-3.7 (m, 15H), 4.12 (m_c, 1H), 4.40 (m_c, 1H), 4.48 (m_c, 1H), 4.58 (m_c, 1H), 6.91-7.0 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H).

Beispiel 8

*N*³-{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]acetyl}-*N*-[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]-beta-alaninamid
- Tetrahydrochlorid



Hergestellt aus Beispiel 37A; Ausbeute: 99% d. Th.

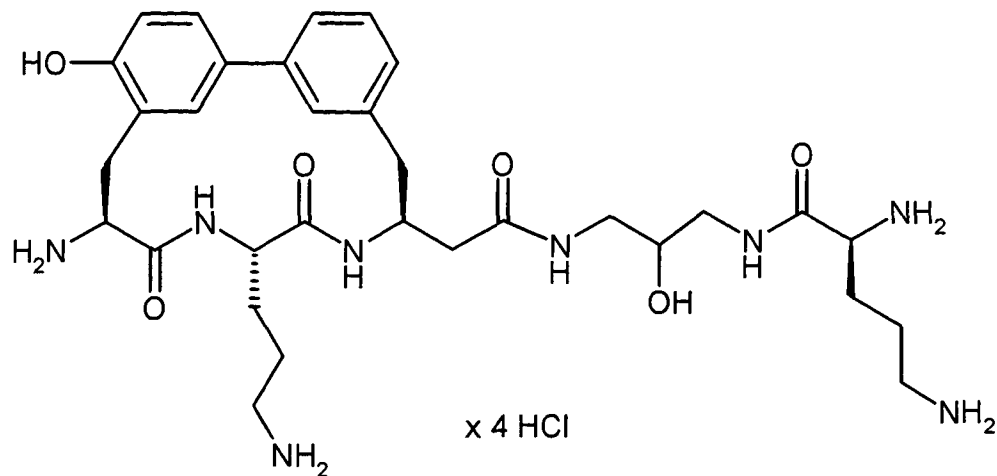
LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.26$ min.

MS (ESI): $m/z = 625$ ($M-4HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.55-1.9$ (m, 8H), 2.38-2.5 (m, 3H), 2.58 (m_c, 1H), 2.7-3.2 (m, 8H), 3.21-3.6 (m, 5H), 4.36 (m_c, 1H), 4.48 (m_c, 1H), 4.58 (m_c, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H).

Beispiel 9

N-[3-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]acetyl}amino)-2-hydroxypropyl]-*L*-ornithinamid - Tetrahydrochlorid



Hergestellt aus Beispiel 31A; Ausbeute: 73% d. Th.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.28$ min.

MS (ESI): $m/z = 641$ ($M-4HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.58-1.95$ (m, 8H), 2.48 (m_c, 1H), 2.64 (m_c, 1H), 2.77 (m_c, 1H), 2.85-3.4 (m, 9H), 3.57 (m_c, 1H), 3.64-3.85 (m, 2H), 3.96 (m_c, 1H), 4.35-4.51 (m, 2H), 4.58 (m_c, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H).

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**Verwendete Abkürzungen:**

AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adosintriphosphat
BHI Medium	Brain heart infusion medium
CoA	Coenzym A
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTT	Dithiothreitol
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
KCl	Kaliumchlorid
KH ₂ PO ₄	Kaliumdihydrogenphosphat
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MTP	Mikrotiterplatte
NaCl	Natriumchlorid
Na ₂ HPO ₄	Dinatriumhydrogenphosphat
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NTP	Nukleotidtriphosphat
PBS	Phosphat Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Polyethylenglykol
PEP	Phosphoenolpyruvat
Tris	Tris[hydroxymethyl]aminomethan

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

In vitro Transkription-Translation mit *E. coli* Extrakten

Zur Herstellung eines S30-Extraktes werden logarithmisch wachsende *Escherichia coli* MRE 600 (M. Müller; University Freiburg) geerntet, gewaschen und wie beschrieben für den *in vitro* Transkriptions-Translations-Test eingesetzt (Müller, M. and Blobel, G. Proc Natl Acad Sci U S A (1984) 81, pp.7421-7425).

Dem Reaktionsmix des *in vitro* Transkriptions-Translations-Tests werden zusätzlich 1 μ l cAMP (11.25 mg/ml) je 50 μ l Reaktionsmix zugegeben. Der Testansatz beträgt 105 μ l, wobei 5 μ l der zu testenden Substanz in 5%igem DMSO vorgelegt werden. Als Transkriptionsmatrize werden 1 μ g/100 μ l Ansatz des Plasmides pBESTLuc (Promega, Deutschland) verwendet. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 μ l Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2.67 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 μ M CoA, 470 μ M Luziferin, 530 μ M ATP) zugegeben und die entstehende Biolumineszenz für 1 Minute in einem Luminometer gemessen. Als IC₅₀ wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

In vitro Transkription-Translation mit *S. aureus* Extrakten

Konstruktion eines *S. aureus* Luziferase Reporterplasmids

Zur Konstruktion eines Reporterplasmids, welches in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay aus *S. aureus* verwendet

werden kann, wird das Plasmid pBESTluc (Promega Corporation, USA) verwendet. Der in diesem Plasmid vor der Firefly Luziferase vorhandene *E. coli tac* Promoter wird gegen den *capA1* Promoter mit entsprechender Shine-Dalgarno Sequence aus *S. aureus* ausgetauscht. Dazu werden die Primer CAPFor 5'-CGGCC-AAGCTTACTCGGATCCAGAGTTTGCAAAATATACAGGGGATTATATATAATGGAAAACAAGAAAGGAAAATAGGAGGTTTATATGGAAGACGCCA-3' und CAPRev 5'-GTCATCGTCGGGAAGACCTG-3' verwendet. Der Primer CAPFor enthält den *capA1* Promotor, die Ribosomenbindestelle und die 5'-Region des Luziferase Gens. Nach PCR unter Verwendung von pBESTluc als Template kann ein PCR-Produkt isoliert werden, welches das Firefly Luziferase Gen mit dem fusionierten *capA1* Promotor enthält. Dieses wird nach einer Restriktion mit ClaI und HindIII in den ebenfalls mit ClaI und HindIII verdauten Vektor pBESTluc ligiert. Das entstandene Plasmid pla kann in *E. coli* repliziert werden und als Template im *S. aureus in vitro* Transkriptions-Translations-Test verwendet werden.

Herstellung von S30 Extrakten aus *S. aureus*

Sechs Liter BHI Medium werden mit einer 250 ml Übernachtskultur eines *S. aureus* Stammes inokuliert und bei 37°C bis zu einer OD_{600nm} von 2-4 wachsen gelassen. Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet und in 500 ml kaltem Puffer A (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 14 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 1 M KCl) gewaschen. Nach erneutem Abzentrifugieren werden die Zellen in 250 ml kaltem Puffer A mit 50 mM KCl gewaschen und die erhaltenen Pellets bei -20°C für 60 min eingefroren. Die Pellets werden in 30 bis 60 min auf Eis aufgetaut und bis zu einem Gesamtvolumen von 99 ml in Puffer B (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 20 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 50 mM KCl) aufgenommen. Je 1.5 ml Lysostaphin (0.8 mg/ml) in Puffer B werden in 3 vorgekühlte

Zentrifugenbecher vorgelegt und mit je 33 ml der Zellsuspension vermischt. Die Proben werden für 45 bis 60 min bei 37°C unter gelegentlichem Schütteln inkubiert, bevor 150 µl einer 0.5 M DTT Lösung zugesetzt werden. Die lysierten Zellen werden bei 30.000 x g 30 min bei 4°C abzentrifugiert. Das Zellpellet wird nach Aufnahme in Puffer B unter den gleichen Bedingungen nochmals zentrifugiert und die gesammelten Überstände werden vereinigt. Die Überstände werden nochmals unter gleichen Bedingungen zentrifugiert und zu den oberen 2/3 des Überstandes werden 0.25 Volumen Puffer C (670 mM Tris-acetat, pH 8.0, 20 mM Magnesiumacetat, 7 mM Na₃-Phosphoenolpyruvat, 7 mM DTT, 5.5 mM ATP, 70 µM Aminosäuren (complete von Promega), 75 µg Pyruvatkinase (Sigma, Deutschland))/ml gegeben. Die Proben werden für 30 min bei 37°C inkubiert. Die Überstände werden über Nacht bei 4°C gegen 2 l Dialysepuffer (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 14 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 60 mM Kaliumacetat) mit einem Pufferwechsel in einem Dialyseschlauch mit 3500 Da Ausschluss dialysiert. Das Dialysat wird auf eine Proteinkonzentration von etwa 10 mg/ml konzentriert, indem der Dialyseschlauch mit kaltem PEG 8000 Pulver (Sigma, Deutschland) bei 4°C bedeckt wird. Die S30 Extrakte können aliquotiert bei -70°C gelagert werden.

Bestimmung der IC₅₀ im *S. aureus* in vitro Transcriptions-Translations-Assay

Die Inhibition der Proteinbiosynthese der Verbindungen kann in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay gezeigt werden. Der Assay beruht auf der zellfreien Transkription und Translation von Firefly Luziferase unter Verwendung des Reporterplasmids pla als Template und aus *S. aureus* gewonnenen zellfreien S30 Extrakten. Die Aktivität der entstandenen Luziferase kann durch Lumineszenzmessung nachgewiesen werden.

Die Menge an einzusetzenden S30 Extrakt bzw. Plasmid pla muss für jede Präparation erneut ausgetestet werden, um eine optimale Konzentration im Test zu gewährleisten. 3 μ l der zu testenden Substanz gelöst in 5% DMSO werden in eine MTP vorgelegt. Anschließend werden 10 μ l einer geeignet konzentrierten Plasmidlösung pla zugegeben. Anschließend werden 46 μ l eines Gemisches aus 23 μ l Premix (500 mM Kaliumacetat, 87.5 mM Trisacetat, pH 8.0, 67.5 mM Ammoniumacetat, 5 mM DTT, 50 μ g Folsäure/ml, 87.5 mg PEG 8000/ml, 5 mM ATP, 1.25 mM je NTP, 20 μ M je Aminosäure, 50 mM PEP (Na_3 -Salz), 2.5 mM cAMP, 250 μ g je *E. coli* tRNA/ml) und 23 μ l einer geeigneten Menge *S. aureus* S30 Extrakt zugegeben und vermischt. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 μ l Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2.67 mM MgSO_4 , 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 μ M CoA, 470 μ M Luziferin, 530 μ M ATP) und die entstehende Biolumineszenz für 1 min in einem Luminometer gemessen. Als IC_{50} wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die MHK der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Flüssigdilutionstest im 96er-

Mikrotiter-Platten-Maßstab bestimmt. Die Bakterienkeime werden in einem Minimalmedium (18.5 mM Na₂HPO₄, 5.7 mM KH₂PO₄, 9.3 mM NH₄Cl, 2.8 mM MgSO₄, 17.1 mM NaCl, 0.033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1.2 µg/ml Nicotinsäure, 0.003 µg/ml Biotin, 1% Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure mit Ausnahme von Phenylalanin; [H.-P. Kroll; unveröffentlicht]) unter Zusatz von 0.4% BH-Bouillon kultiviert (Testmedium). Im Fall von *Enterococcus faecium* L4001 wird dem Testmedium hitzeinaktiviertes fötales Kälberserum (FCS; GibcoBRL, Deutschland) in einer Endkonzentration von 10% zugesetzt. Übernachtskulturen der Testkeime werden auf eine OD₅₇₈ von 0.001 (im Falle der Enterokokken auf 0.01) in frisches Testmedium verdünnt und 1:1 mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) in Testmedium inkubiert (200 µl Endvolumen). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert; Enterokokken in Gegenwart von 5% CO₂.

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert.

Alternative Bestimmungsmethode der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren mit modifiziertem Medium im Rahmen eines Agardilutionstests bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically;

approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die Bakterienkeime werden auf 1.5%igen Agarplatten kultiviert, die 20% defibriniertes Pferdeblut enthalten. Die Testkeime, die über Nacht auf Columbia-Blutagarplatten (Becton-Dickinson) inkubiert werden, werden in PBS verdünnt, auf eine Keimzahl von ca. 5×10^5 Keime/ml eingestellt und auf Testplatten getropft (1-3 μ l). Die Testsubstanzen enthalten unterschiedliche Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden in Gegenwart von 5% CO₂ inkubiert.

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert und in μ g/ml angegeben.

Tabelle A (mit Vergleichsbeispiel Biphenomycin B)

Bsp.- Nr.	MHK <i>S. aureus</i> 133	MHK <i>S. aureus</i> T17	IC ₅₀ <i>S. aureus</i> 133 Translation
1	2.0	2.0	0.35
5	2.0	2.0	0.7
7	2.0	2.0	0.2
Biphenomycin B	<0.03	>32	1.5

Konzentrationsangaben: MHK in μ g/ml; IC₅₀ in μ M.

Systemische Infektion mit *S. aureus* 133

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen kann in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden. Dazu werden die Tiere im allgemeinen mit einem geeigneten virulenten Keim infiziert und anschließend mit der zu testenden Verbindung, die in einer an das jeweilige Therapiemodell angepassten Formulierung vorliegt, behandelt. Speziell kann die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen in einem Sepsismodell an Mäusen nach Infektion mit *S. aureus* demonstriert werden.

Dazu werden *S. aureus* 133 Zellen über Nacht in BH-Bouillon (Oxoid, Deutschland) angezüchtet. Die Übernachtskultur wurde 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und zweimal mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Dr. Lange LP 2W) 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 Infektionslösung wird 0.2 ml/20 g Maus i.p. appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa $1-2 \times 10^6$ Keimen/Maus. Die 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. Das Tiermodell ist so eingestellt, daß unbehandelte Tiere innerhalb von 24 h nach der Infektion versterben. Für die Beispielverbindung 2 konnte in diesem Modell eine therapeutische Wirkung von $ED_{100} = 1.25$ mg/kg demonstriert werden.

Bestimmung der Spontanresistenzfrequenzen gegen *S. aureus*

Die Spontanresistenzraten der erfindungsgemäßen Verbindungen werden wie folgt bestimmt: die Bakterienkeime werden in 30 ml eines Minimalmediums (18.5 mM Na₂HPO₄, 5.7 mM KH₂PO₄, 9.3 mM NH₄Cl, 2.8 mM MgSO₄, 17.1 mM NaCl, 0.033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1.2 µg/ml Nicotinsäure, 0.003 µg/ml Biotin, 1% Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure unter Zusatz von 0,4% BH Bouillon) bei 37°C über Nacht kultiviert, 10 min bei 6.000xg abzentrifugiert und in 2 ml phosphat-gepufferter physiologischer NaCl-Lösung resuspendiert (ca. 2x10⁹ Keime/ml). 100 µl dieser Zellsuspension bzw. 1:10 und 1:100 Verdünnungen werden auf vorgetrockneten Agarplatten (1.5% Agar, 20% defibriniertes Pferdeblut bzw. 1.5% Agar, 20% Rinderserum in 1/10 Müller-Hinton-Medium verdünnt mit PBS), welche die zu testende erfindungsgemäße Verbindung in einer Konzentration entsprechend 5xMHK bzw. 10xMHK enthalten, ausplattiert und 48 h bei 37°C bebrütet. Die entstehenden Kolonien (cfu) werden ausgezählt.

Isolierung der Biphenomycin-resistenten *S. aureus* Stämme RN4220Bi^R und T17

Der *S. aureus* Stamm RN4220Bi^R wird *in vitro* isoliert. Dazu werden jeweils 100 µl einer *S. aureus* RN4220 Zellsuspension (ca. 1.2x10⁸ cfu/ml) auf einer antibiotikafreien Agarplatte (18.5 mM Na₂HPO₄, 5.7 mM KH₂PO₄, 9.3 mM NH₄Cl, 2.8 mM MgSO₄, 17.1 mM NaCl, 0.033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1.2 µg/ml Nicotinsäure, 0.003 µg/ml Biotin, 1% Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure unter Zusatz von 0.4% BH-Bouillon und 1% Agarose) und einer Agarplatte, die 2 µg/ml Biphenomycin B (10xMHK) enthält, ausplattiert und über Nacht bei 37°C bebrütet. Während auf der antibiotikafreien Platte ca. 1x10⁷ Zellen

wachsen, wachsen auf der antibiotikahaltigen Platte ca. 100 Kolonien, entsprechend einer Resistenzfrequenz von 1×10^{-5} . Einige der auf der antibiotikahaltigen Platte gewachsenen Kolonien werden auf MHK gegen Biphenomycin B getestet. Eine Kolonie mit einer MHK $> 50 \mu\text{M}$ wird zur weiteren Verwendung ausgewählt und der Stamm mit RN4220Bi^R bezeichnet.

Der *S. aureus* Stamm T17 wird *in vivo* isoliert. CFW1-Mäuse werden mit 4×10^7 *S. aureus* 133 - Zellen pro Maus intraperitoneal infiziert. 0.5 Std. nach der Infektion werden die Tiere mit 50 mg/kg Biphenomycin B intravenös behandelt. Den überlebenden Tieren werden am Tag 3 nach der Infektion die Nieren entnommen. Nach dem Homogenisieren der Organe werden die Homogenate, wie bei RN4220Bi^R beschrieben, auf antibiotikafreien und antibiotikahaltigen Agarplatten, ausplattiert und über Nacht bei 37°C bebrütet. Etwa die Hälfte der aus der Niere isolierten Kolonien zeigen ein Wachstum auf den antibiotikahaltigen Platten (2.2×10^6 Kolonien), was die Anreicherung von Biphenomycin B resistenten *S. aureus* Zellen in der Niere der behandelten Tiere belegt. Ca. 20 dieser Kolonien werden auf MHK gegen Biphenomycin B getestet und eine Kolonie mit einer MHK $> 50 \mu\text{M}$ wird zur Weiterkultivierung ausgewählt und der Stamm mit T17 bezeichnet.

Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Intravenös applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

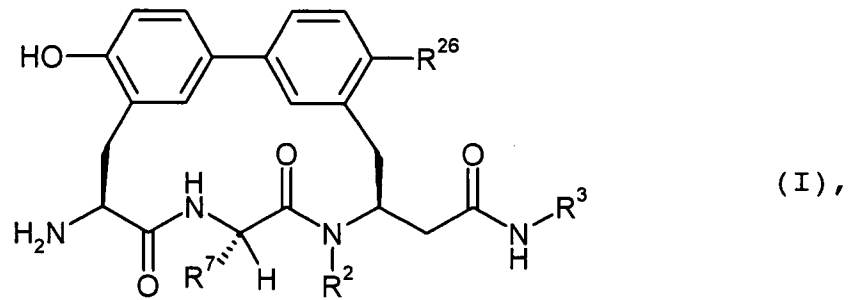
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

Die erfindungsgemäße Verbindung 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

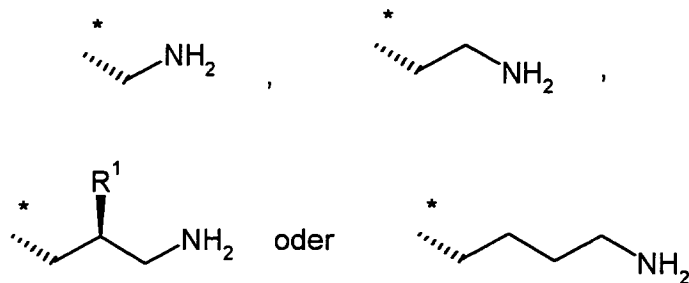
1. Verbindung der Formel



in welcher

R^{26} gleich Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder Methyl ist,

R^7 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

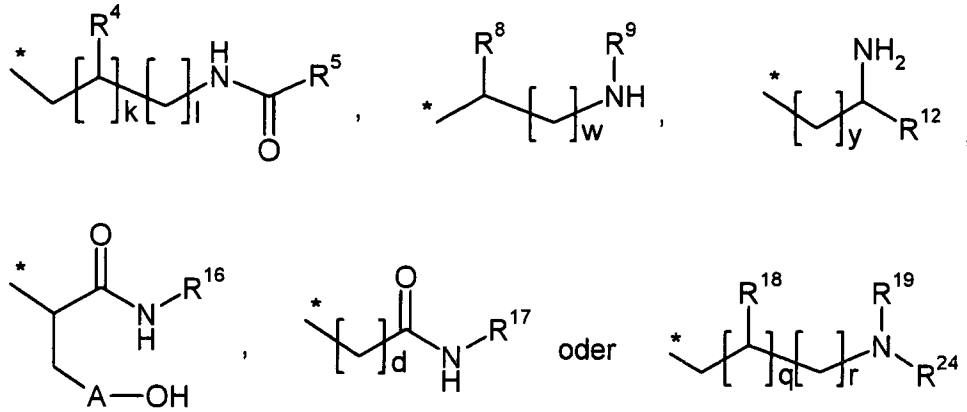
wobei

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R² gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R³ gleich eine Gruppe der Formel



ist,

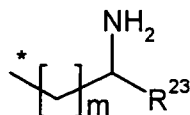
wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

A gleich eine Bindung oder Phenyl ist,

R⁴ gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R⁵ eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R²³ Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel $*(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ oder $*(\text{CH}_2)_o\text{-NH}_2$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

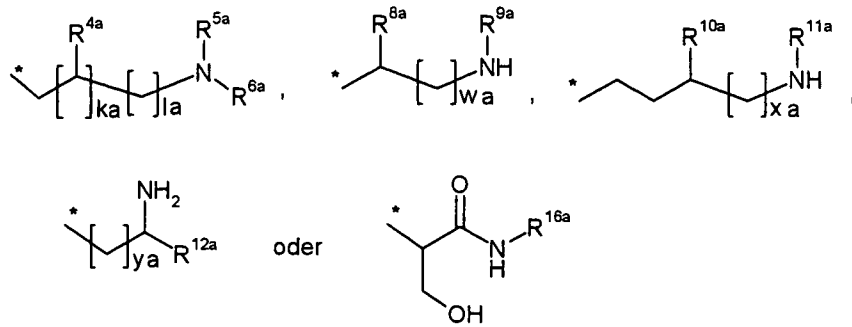
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

R⁸ und R¹² unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel $*\text{-CONHR}^{14}$ oder $*\text{-CH}_2\text{CONHR}^{15}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6a} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5a} und R^{6a} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

114

R^{8a} und R^{12a} unabhängig voneinander
 $*(CH_2)_{Z1a}-OH$, $*(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $*-CONHR^{14a}$
 oder $*-CH_2CONHR^{15a}$ sind,

worin

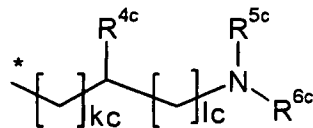
* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$Z1a$ und $Z2a$ unabhängig voneinander
 eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{13a} gleich Wasserstoff oder Methyl
 ist

und

R^{14a} und R^{15a} unabhängig voneinander eine
 Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

115

R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6c} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

k_c eine Zahl 0 oder 1 ist

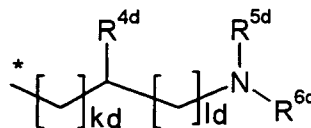
und

l_c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9a} und R^{11a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10a} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{16a} eine Gruppe der Formel



ist,

worin

116

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4d} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5d} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6d} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

und

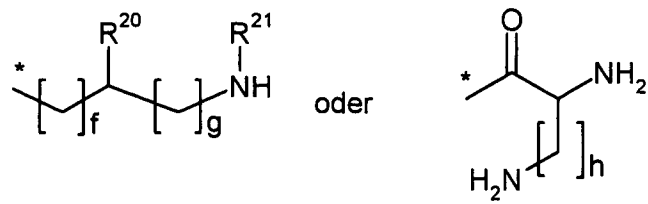
ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

ka eine Zahl 0 oder 1 ist

und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R⁹ gleich Wasserstoff, Methyl, *-C(NH₂)=NH oder eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{20} gleich Wasserstoff oder $\text{*-(CH}_2)_i\text{-NHR}^{22}$ ist,

worin

R^{22} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{21} gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

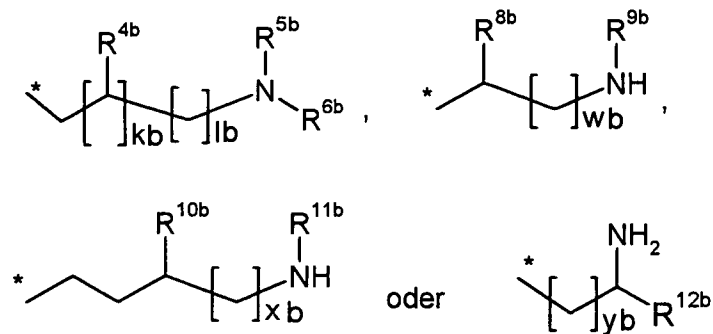
f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4b} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5b} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6b} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5b} und R^{6b} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8b} und R^{12b} unabhängig voneinander $*(CH_2)_{z1b}-OH$, $*(CH_2)_{z2b}-NHR^{13b}$, $*-CONHR^{14b}$ oder $*-CH_2CONHR^{15b}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

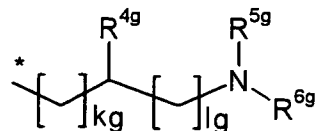
R^{13b} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$z1b$ und $z2b$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

und

R^{14b} und R^{15b} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

120

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4g} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5g} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6g} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kg eine Zahl 0 oder 1 ist

und

lg eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9b} und R^{11b} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

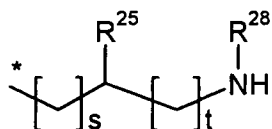
R^{10b} gleich Amino oder Hydroxy ist,

kb eine Zahl 0 oder 1 ist,

lb, wb, xb und yb unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R¹⁸ gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R¹⁹ gleich Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R²⁵ gleich Wasserstoff oder $*(\text{CH}_2)_u\text{-NHR}^{29}$ ist,

worin

R²⁹ gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

u eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R²⁸ gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

s eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist

und

t eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{24} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

d eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

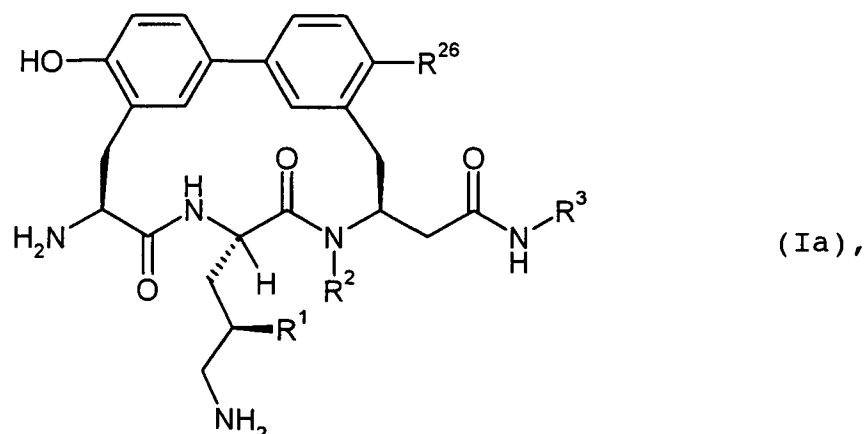
k und q unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

l , r , w und y unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

$\left[\text{---} \right]_{w,r}$ oder y unabhängig voneinander bei w , r oder y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel



entspricht, in welcher

R²⁶ gleich Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder Methyl ist,

R¹ gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R² gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R³ wie in Anspruch 1 definiert ist,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R²⁶ gleich Wasserstoff, Chlor, Hydroxy oder Methyl ist.

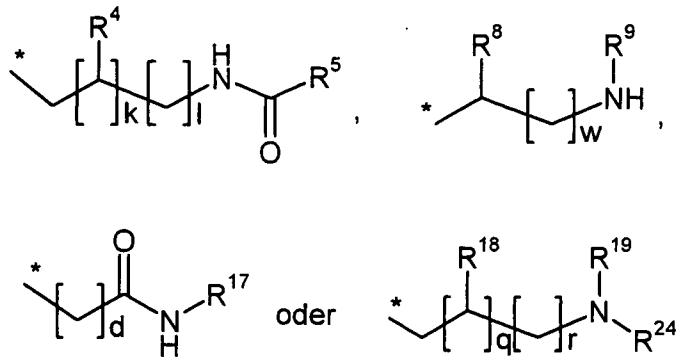
4. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R²⁶ gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R¹ gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R² gleich Wasserstoff ist,

R³ gleich eine Gruppe der Formel



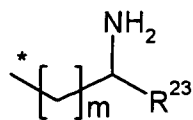
ist,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁴ gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R⁵ eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R²³ Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel $*(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ oder $*(\text{CH}_2)_o\text{-NH}_2$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

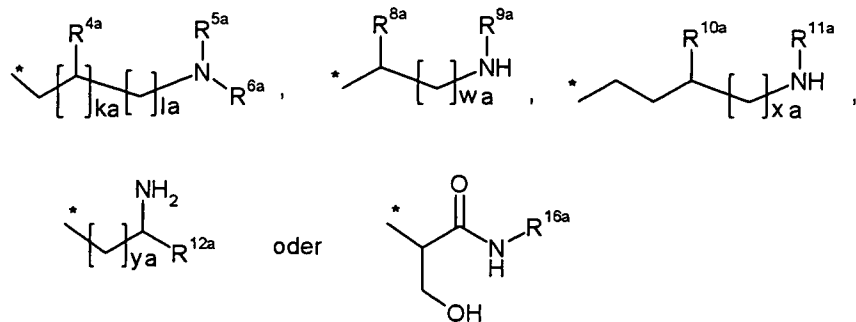
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

R⁸ eine Gruppe der Formel *-CONHR¹⁴ oder *-CH₂CONHR¹⁵ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

126

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6a} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5a} und R^{6a} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8a} und R^{12a} unabhängig voneinander

*-(CH₂)_{Z1a}-OH, *-(CH₂)_{Z2a}-NHR^{13a},

*-CONHR^{14a} oder *-CH₂CONHR^{15a} sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

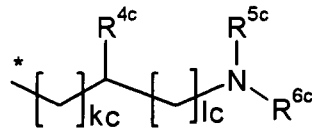
Z1a und Z2a unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

127

R^{13a} gleich Wasserstoff oder Methyl
ist

und

R^{14a} und R^{15a} unabhängig voneinander ei-
ne Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stick-
stoffatom ist,

R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder
Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff, Methyl oder
Aminoethyl ist,

R^{6c} gleich Wasserstoff oder Ami-
noethyl ist,

kc eine Zahl 0 oder 1 ist

und

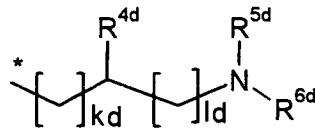
128

lc eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9a} und R^{11a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10a} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{16a} eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4d} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5d} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6d} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

129

und

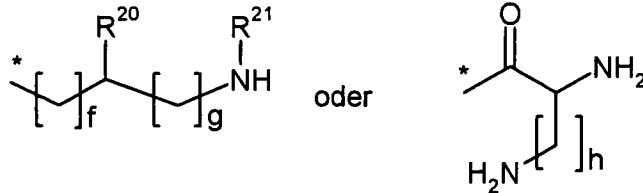
ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

ka eine Zahl 0 oder 1 ist

und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander
eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R⁹ gleich Wasserstoff, Methyl, *-C(NH₂)=NH oder eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R²⁰ gleich Wasserstoff oder *-(CH₂)_i-NHR²² ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4b} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5b} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6b} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5b} und R^{6b} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8b} und R^{12b} unabhängig voneinander $*(\text{CH}_2)_{z1b}\text{-OH}$, $*(\text{CH}_2)_{z2b}\text{-NHR}^{13b}$, $*\text{-CONHR}^{14b}$ oder $*\text{-CH}_2\text{CONHR}^{15b}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{13b} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

Z1b und Z2b unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9b} und R^{11b} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

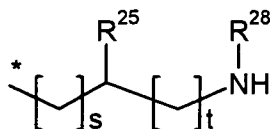
R^{10b} gleich Amino oder Hydroxy ist,

k_b eine Zahl 0 oder 1 ist,

l_b , w_b , x_b und y_b unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R^{18} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{19} gleich Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{25} gleich Wasserstoff oder $*(CH_2)_u-NHR^{29}$ ist,

worin

R^{29} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

u eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{28} gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

s eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist

und

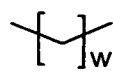
t eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{24} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

d eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

k und q unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

l, r und w unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

 w oder r unabhängig voneinander bei w oder r gleich 3 eine HydroxyGruppe tragen kann,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

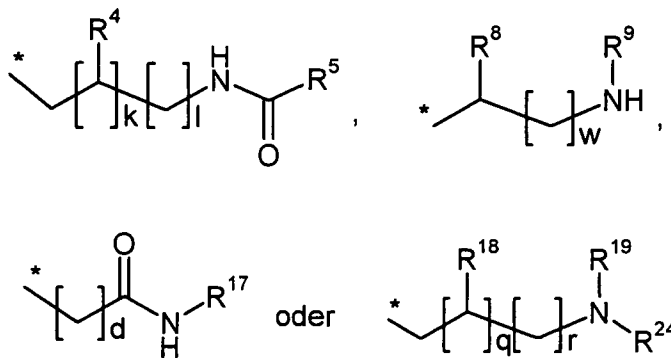
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass

R^{26} gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^2 gleich Wasserstoff ist,

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

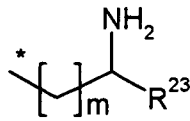
wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^4 gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^5 eine Gruppe der Formel

136



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{23} Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel $*(CH_2)_n-OH$ oder $*(CH_2)_o-NH_2$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

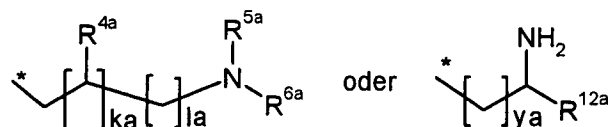
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

R^8 eine Gruppe der Formel $*-CONHR^{14}$ oder $*-CH_2CONHR^{15}$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff ist,

R^{6a} gleich Wasserstoff ist,

R^{12a} gleich $*(CH_2)_{z1a}-OH$ oder $*-CH_2CONHR^{15a}$ ist,

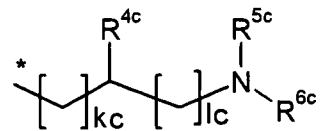
worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$z1a$ eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

138

und

R^{15a} eine Gruppe der Formel

ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff ist,

R^{6c} gleich Wasserstoff ist,

kc eine Zahl 0 oder 1 ist

und

lc eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

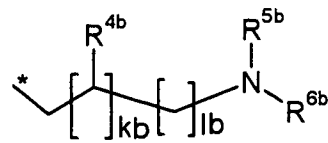
ka eine Zahl 0 oder 1 ist

und

la und ya unabhängig voneinander eine Zahl
1, 2, 3 oder 4 sind,

R⁹ gleich Wasserstoff ist,

R¹⁷ eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom
ist,

R^{4b} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5b} gleich Wasserstoff ist,

R^{6b} gleich Wasserstoff ist,

kb eine Zahl 0 oder 1 ist,

lb eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R¹⁸ gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

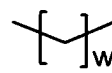
R^{19} gleich Wasserstoff ist,

R^{24} gleich Wasserstoff ist,

d eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

k und q unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

l , r und w unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

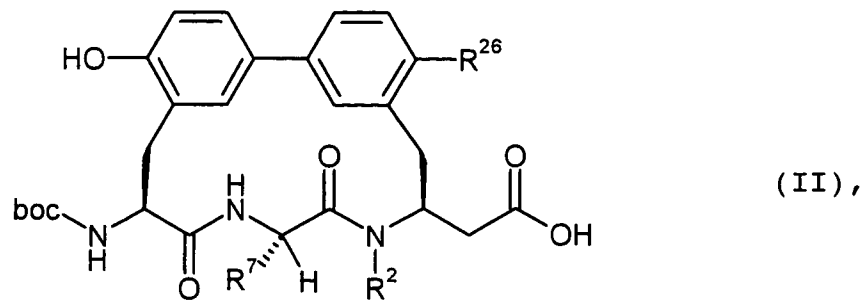
 $]_w$ oder $]_r$ unabhängig voneinander bei w oder r gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines ihrer Salze, Solvate oder der Solvate ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass

[A] eine Verbindung der Formel

141



worin R^2 , R^7 und R^{26} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und boc gleich *tert*-Butoxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit einer Verbindung der Formel



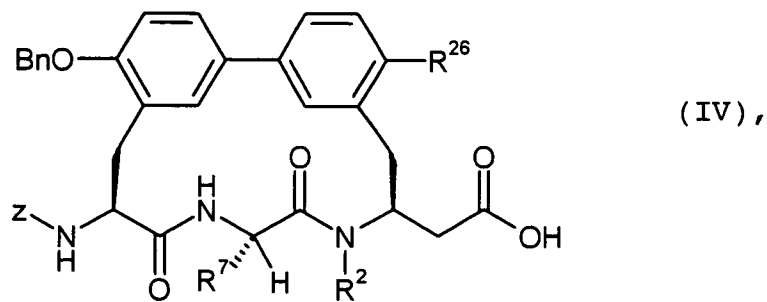
worin R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure und/oder durch Hydrogenolyse umgesetzt wird,

oder

[B] eine Verbindung der Formel

142



worin R^2 , R^7 und R^{26} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit einer Verbindung der Formel



worin R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse umgesetzt wird.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines ihrer Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass ein Salz der Verbindung oder ein Solvat eines Salzes der Verbindung durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindung überführt wird.
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Erkrankungen.
11. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit mindestens einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
12. Arzneimittel nach Anspruch 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.
13. 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 5 oder eines Arzneimittels nach Anspruch 11 oder 12.