



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 109 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 K 7/06
A 61 K 37/64

DEUTSCHES PATENTAMT

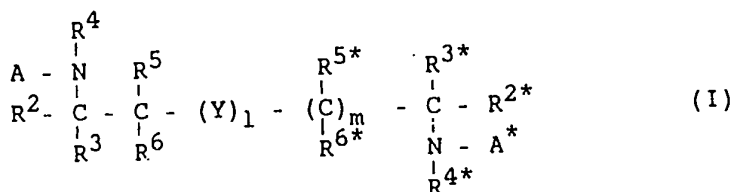
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 K / 344 231 4	(22)	26.09.90	(44)	06.02.92
(31)	P3932390.0	(32)	28.09.89	(33)	DE
	P4013149.1		25.04.90		

(71) siehe (73)
 (72) Budt, Karl-Heinz, Dr.; Stowasser, Bernd, Dr.; Ruppert, Dieter, Dr.; Meichsner, Christoph, Dr.; Paessens, Arnold, Dr.; Hansen, Jutta, Dr.; Knolle, Jochen, Dr., DE
 (73) HOECHST AKTIENGESellschaft, W - 6230 Frankfurt am Main 80, DE
 (74) siehe (73)

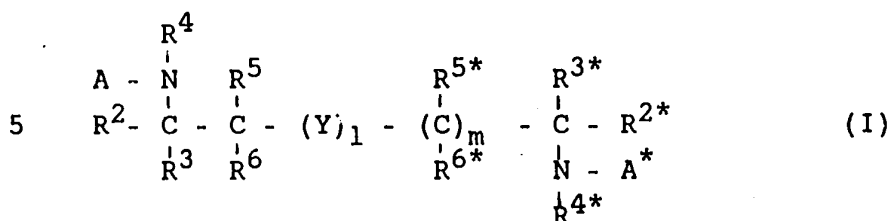
(54) Inhibitoren retroviraler Proteasen

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel (I), worin A, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, l, m, sowie die entsprechenden mit * versehenen Reste wie in der Beschreibung angegeben definiert sind, ein Verfahren zu deren Herstellung, sowie ihre Verwendung zur Hemmung retroviraler Proteasen. Formel (I)



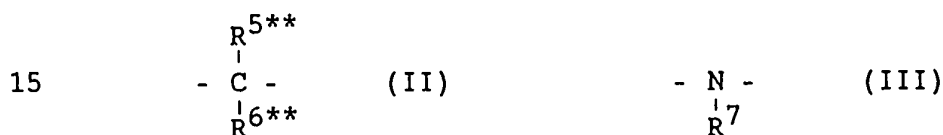
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



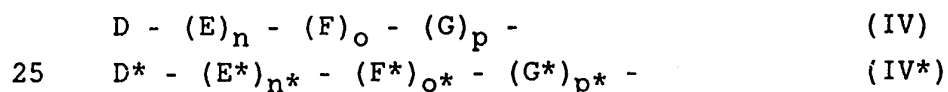
worin

Y für Sauerstoff, Schwefel, einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III



steht;

l und m unabhängig voneinander 0 oder 1 sind;
A einen Rest der Formel IV und A* einen Rest der Formel IV* bedeuten



wobei

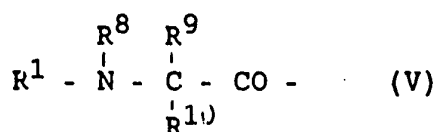
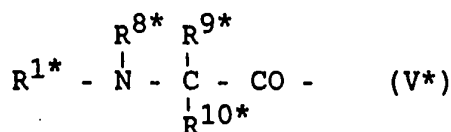
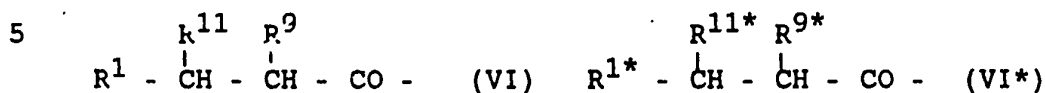
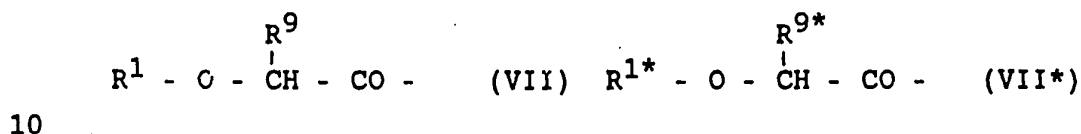
E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine natürliche oder unnatürliche Aminosäure, Azaaminosäure oder Iminosäure stehen;

n, n*, o, o*, p und p* unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten;

D für R¹ oder einen Rest der Formeln V, VI oder VII

und

D* für R^{1*} oder einen Rest der Formeln V*, VI* oder VII* steht



und worin R^1 und R^{1*} unabhängig voneinander stehen für

a_1)

- Wasserstoff,
- 15 - Carboxyl,
- (C_1 - C_{18})-Alkyl, das gegebenenfalls einfach oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- Mercapto,
- 20 - Hydroxy,
- (C_1 - C_7)-Alkoxy,
- Carbamoyl,
- (C_1 - C_8)-Alkanoyloxy,
- Carboxy,
- 25 - (C_1 - C_7)-Alkoxycarbonyl,
- F, Cl, Br, I,
- Amino,
- Amidino, das gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei (C_1 - C_8)-Alkylreste substituiert sein kann,
- 30 - Guanidino, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier (C_1 - C_8)-Alkylreste substituiert sein kann,
- (C_1 - C_7)-Alkylamino,
- Di- (C_1 - C_7)-Alkylamino,
- 35 - (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonylamino,
- (C_7 - C_{15})-Aralkoxycarbonyl,
- (C_7 - C_{15})-Aralkoxycarbonylamino,

- Phenyl- (C_1-C_4) -alkoxy,
- 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino,
- (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl,
- (C_1-C_6) -Alkylsulfinyl,
- 5 - (C_1-C_6) -Alkylthio,
- Hydroxamino,
- Hydroximino,
- Sulfamoyl,
- Sulfo,
- 10 - Carboxamido,
- Formyl,
- Hydrazono,
- Imino,
- einen Rest $CONR^{12}R^{13}$ bzw. $CONR^{12*}R^{13*}$,
- 15 - durch bis zu sechs Hydroxy oder
- durch bis zu fünf (C_1-C_8) -Alkanoyloxy substituiert ist;

- mono-, bi oder tricyclisches (C_3-C_{18}) -Cycloalkyl,
- (C_3-C_{18}) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl
- 20 wobei der Cycloalkylteil jeweils gegebenenfalls durch
- einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus
- der Reihe
- F, Cl, Br, I,
- Carboxy,
- 25 - Carbamoyl,
- Carboxymethoxy,
- Hydroxy,
- (C_1-C_7) -Alkoxy,
- (C_1-C_7) -Alkyl,
- 30 - (C_1-C_7) -Alkyloxycarbonyl,
- Amino,
- (C_1-C_6) -Alkylamino- (C_1-C_6) -alkyl,
- Di- (C_1-C_6) -Alkylamino- (C_1-C_6) -alkyl,
- Amidino,
- 35 - Hydroxamino,
- Hydroximino,
- Hydrazono,

- Imino,
- Guanidino,
- (C₁-C₆)-Alkoxysulfonyl,
- (C₁-C₆)-Alkoxysulfinyl,
- 5 - (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,
- (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino,
- (C₁-C₇)-Alkylamino,
- Di-(C₁-C₇)-alkylamino und
- Trifluormethyl
- 10 substituiert ist;

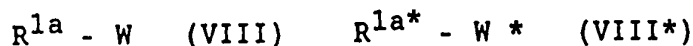
- (C₆-C₁₄)-Aryl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl oder
- 15 - (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₃-C₈)-cycloalkyl, worin der Arylteil
jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei
gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- F, Cl, Br, I,
- Hydroxy,
- Mono-, Di- oder Trihydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- 20 - Trifluormethyl,
- Formyl,
- Carboxamido,
- Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
- Nitro,
- 25 - (C₁-C₇)-Alkoxy,
- (C₁-C₇)-Alkyl,
- (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,
- Amino,
- (C₁-C₇)-Alkylamino,
- 30 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino,
- Carboxy,
- Carboxymethoxy,
- Amino-(C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-Alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- 35 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-Alkoxycarbonylmethoxy,
- Carbamoyl,

- Sulfamoyl,
- (C₁-C₇)-Alkoxysulfonyl,
- (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl,
- Sulfo-(C₁-C₈)-alkyl,
- 5 - Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl und
- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino
- substituiert ist;

- Het,
- 10 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
- Het-(C₃-C₈)-cycloalkyl
- Het-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- Het-(C₃-C₈)-cycloalkoxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- Het-thio-(C₁-C₆)-alkyl,
- 15 - Het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
- Het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- wobei Het jeweils für den Rest eines 5- bis
- 7-gliedrigen monocyclischen oder 8- bis 10-gliedrigen
- bicyclischen Ringsystems steht, das benzanelliert,
- 20 aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein
- kann, das als Heteroelemente einen, zwei, drei oder
- vier verschiedene Reste aus der Gruppe N, O, S, NO, SO,
- SO₂ enthalten kann, das mit 1 bis 6 Hydroxy
- substituiert sein kann und das gegebenenfalls wie bei
- 25 (C₆-C₁₄)-Aryl unter a₁) definiert und/oder mit
- Oxo, mono-, di- oder trisubstituiert ist,

oder einen Rest NR¹²R¹³ bzw. NR^{12*}R^{13*} bedeuten oder,

- 30 a₂)
- einen Rest der Formel VIII beziehungsweise VIII* bedeuten



- 35 worin R^{1a} und R^{1a*} wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁) definiert
- sind und W bzw. W* für -CO-, -CS-, O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-,
- NHSO₂-, -NHCO-, -CH(OH)-, -N(OH)- oder -CO-V- wobei V
- ein Peptid mit 1 bis 10 Aminosäuren bedeutet, steht;

- oder worin R^1 und R^{1*} unabhängig voneinander zusammen mit R^{11} bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-12 Ringgliedern bilden, die außer
- 5 Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten können, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;
- a_3)
- 10 .. einen Glycosylrest, bevorzugt einen Glucofuranosyl oder Glucopyranosyl-Rest steht, der sich von natürlich vorkommenden Aldotetrosen, Aldopentosen, Aldohehexosen, Ketopentosen, Kethexosen, Desoxyaldosen, Aminoaldosen und Oligosacchariden sowie deren Stereoisomeren ableitet;
- 15 R^2 und R^{2*}
unabhängig voneinander definiert sind wie R^1 bzw. R^{1*} unter a_1) oder a_2) oder
zusammen mit R^4 bzw. R^{4*} und den diese tragenden Atomen mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise
- 20 ungesättigte Ringsysteme mit 5 bis 12 Ringgliedern bilden, oder zusammen mit R^3 bzw. R^{3*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;
- 25 R^3 und R^{3*}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C_1-C_3) -Alkyl bedeuten;
- 30 R^4 und R^{4*}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C_1-C_8) -Alkyl bedeuten;
- 35 R^5 , R^{5*} und R^{5**}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Hydroxy,

- Amino oder
- Carboxy bedeuten, oder
mit R^6 , R^{6*} bzw. R^{6**} zusammen mit den sie tragenden
Kohlenstoffatomen jeweils unabhängig voneinander eine
5 Ketogruppe bilden;

- R^6 , R^{6*} und R^{6**}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
10 - (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten oder
im Falle $l=0$, R^6 und R^{6*} gegebenenfalls eine gemeinsame
Bindung ausbilden können;

- R^7
15 - Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet;

- R^8 und R^{8*}
20 unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C_1-C_8) -Alkyl bedeuten, oder
zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen
mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise
25 ungesättigte Ringsysteme mit 5-12 Ringgliedern bilden;

- R^9 und R^{9*}
unabhängig voneinander definiert sind wie R^1 bzw. R^{1*}
unter a_1), für Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkanoyloxy stehen oder
30 zusammen mit R^{10} bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen
cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte
Ringsysteme mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;
oder
zusammen mit R^{11} bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen
35 ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise
ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bilden, das
außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann,

welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann; oder 1 Stickstoffatom enthalten kann, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch Amino substituiert sein kann;

- 5 R^{10} und R^{10*}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten;
- 10 R^{11} und R^{11*}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Hydroxy,
- (C_1-C_4) -Alkanoyloxy oder
15 - (C_1-C_8) -Alkyl bedeuten;
- R^{12} , R^{12*} , R^{13} und R^{13*}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
20 - (C_1-C_8) -Alkyl, das durch
- Amino,
- (C_1-C_4) -Alkylamino,
- Di- (C_1-C_4) -alkylamino,
- Mercapto,
25 - Carboxy,
- Hydroxy oder
- (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann,
- (C_3-C_7) -Cycloalkyl,
- (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl,
30 - (C_6-C_{14}) -Aryl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, die
im Arylteil wie bei R^1 bzw. R^{1*} beschrieben, substituiert
sein können,
- Het oder
- Het- (C_1-C_4) -alkyl, wobei Het wie bei R^1 bzw. R^{1*}
35 beschrieben definiert ist, bedeuten
oder wobei R^{12} und R^{13} bzw. R^{12*} und R^{13*} zusammen mit dem
sie tragenden Stickstoffatomen monocyclische oder

bicyclische, gesättigte, teilweise ungesättigte oder aromatische Ringsysteme bilden, die als weitere Ringglieder neben Kohlenstoff noch 1 oder 2 Stickstoffatome, 1 Schwefelatom oder 1 Sauerstoffatom enthalten und durch
5 (C₁-C₄)-Alkyk substituiert sein können,

wobei

in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein
10 können durch -CH₂NR¹⁴-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-,
-CH=CH- (cis und trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂SO-,
-CH₂SO₂-, -COO-, -P(O)(OR¹⁵)CH₂- und -P(O)(OR¹⁵)NH-, oder
auch durch eine Amidgruppe mit umgekehrter Polarität
(-NHCO-);

15

worin R¹⁴ und R¹⁵

unabhängig voneinander stehen für

- Wasserstoff oder

- (C₁-C₄)-Alkyl;

20

sowie deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Fragment mit endständiger Carboxylgruppe oder dessen reaktives Derivat mit einem entsprechenden Fragment mit freier Aminogruppe kuppelt, gegebenenfalls zum Schutz weiterer funktioneller Gruppen

25

(eine) temporär eingeführte Schutzgruppe(n) abspaltet und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ihr physiologisch verträgliches Salz überführt.

30

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste und Symbole mit und ohne Stern jeweils identisch sind.

35

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung C₂-symmetrisch ist.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Y für einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III steht;

5 1, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p und p* wie in Anspruch 1 definiert sind;

E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine natürliche oder unnatürliche α -Aminosäure oder α -Iminosäure steht;

10

R¹ und R^{1*}

unabhängig voneinander stehen für

a₁) - Wasserstoff;

15

- Carboxyl,

- (C₁-C₁₆)-Alkyl, das gegebenenfalls einfach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 2 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe

- Hydroxy,

20

- (C₁-C₄)-Alkoxy,

- Carbamoyl,

- (C₁-C₈)-Alkanoyloxy,

- Carboxy,

- (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,

25

- F,

- Amino,

- (C₁-C₇)-Alkylamino,

- Di-(C₁-C₇)-Alkylamino,

- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,

30

- Benzyloxycarbonyl

- Benzyloxycarbonylamino,

- 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino,

- (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl,

- einen Rest CONR¹²R¹³ bzw. CONR^{12*}R^{13*},

35

- durch bis zu sechs Hydroxy oder

- durch bis zu vier (C₁-C₈)Alkanoyloxy substituiert ist;

- mono- oder bicyclisches (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl,
- (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl
wobei der Cycloalkylteil jeweils gegebenenfalls durch
einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus
5 der Reihe
 - F,
 - Carboxy,
 - Hydroxy,
 - (C₁-C₇)-Alkoxy,
 - 10 - (C₁-C₄)-Alkyl,
 - (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl,
 - Amino,
 - (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,
 - Benzyloxycarbonylamino
 - 15 - (C₁-C₄)-Alkylamino und
 - Di-(C₁-C₄)-alkylaminosubstituiert ist;
- (C₆-C₁₀)-Aryl.
- 20 - (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl oder
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, worin der Arylteil
jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei
gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
 - F, Cl, Br,
 - 25 - Hydroxy,
 - Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Carboxamido,
 - Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxy,
 - 30 - (C₁-C₄)-Alkyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
 - Amino,
 - (C₁-C₄)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - 35 - Carboxy,
 - Carbamoyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylaminosubstituiert ist;

- Het,
- Het-(C₁-C₆)-alkyl,
- Het-(C₅-C₆)-cycloalkyl,
- Het-thio-(C₁-C₄)-alkyl,
- 5 - Het-thio-(C₅-C₆)-cycloalkyl,

wobei Het jeweils für den Rest eines 5- bis
6-gliedrigen monocyclischen oder 8- bis 10-gliedrigen
bicyclischen Ringsystems steht, das aromatisch,
10 teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann, das
als Heteroelemente einen, zwei, drei oder vier
verschiedene Reste aus der Gruppe N, O, S, NO, SO,
SO₂ enthalten kann, das mit 1 bis 4 Hydroxy
substituiert sein kann und das gegebenenfalls wie
15 bei (C₆-C₁₀)-Aryl unter a₁) definiert und/oder mit
Oxo mono-, oder di-substituiert ist,

oder einen Rest NR¹²R¹³ bzw. NR^{12*}R^{13*} bedeutet oder,

- 20 a₂) - einen Rest der Formel VIII beziehungsweise VIII*
bedeuten



- 25 worin R^{1a} und R^{1a*} wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁) definiert
sind und W bzw. W* für -CO-, -O-CO-, -SO₂-, -SO-,
-S-, -NHCO- oder -CH(OH)-, steht;

oder worin R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander zusammen mit
30 R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen monocyclische,
gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-8
Ringgliedern bilden, die außer Kohlenstoff noch 1
Schwefelatom enthalten können, welches gegebenenfalls zum
Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;

35

- a₃) - einen Glycosylrest, der wie in Anspruch 1 definiert
ist;

R^2 und R^{2*}

unabhängig voneinander

- b_1) - Wasserstoff,
- Carboxy,
- 5 - (C_1-C_{10}) -Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- Hydroxy,
- 10 - (C_1-C_7) -Alkoxy,
- (C_1-C_7) -Alkylthio,
 - (C_1-C_7) -Alkylsulfinyl,
 - (C_1-C_7) -Alkylsulfonyl,
 - (C_1-C_7) -Alkanoyloxy,
- 15 - Carboxy,
- (C_1-C_7) -Alkoxycarbonyl,
 - Cl, Br,
 - Amino,
 - Amidino,
- 20 - Guanidino,
- N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
 - Carbamoyl,
 - (C_7-C_{15}) -Aralkoxycarbonyl,
 - (C_1-C_5) -Alkoxycarbonylamino,
- 25 - (C_7-C_{15}) -Aralkoxycarbonylamino oder
- 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino substituiert ist;
 - (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl,
 - (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_3) -alkyl,
 - (C_6-C_{14}) -Aryl,
- 30 - (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_3) -alkyl, wobei der Aryl-Teil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- F, Cl, Br, I,
 - Hydroxy,
- 35 - (C_1-C_7) -Alkoxy,
- (C_1-C_7) -Alkyl,

- (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl,
- Amino und
- Trifluormethyl substituiert ist; ode
- Het-(C₁-C₆)-alkyl, wobei Het für den Rest eines 5-
5 oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- bis
10-gliedrigen bicyclischen, gegebenenfalls teilweise
oder vollständig hydrierten Heteroaromaten, mit
mindestens 1 C-Atom, 1-4 N-Atomen und/oder 1-2
S-Atomen und/oder 1-2 O-Atomen als Ringglieder, der
10 gegebenenfalls wie in Anspruch 1 für den Arylteil
beschrieben mono- oder disubstituiert ist, bedeuten;
oder

- b₂) zusammen mit R⁴ bzw. R^{4*} und den diese tragenden
15 Atomen Pyrrolidin oder Piperidin, die jeweils noch
mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl annelliert
sein können, bilden,
oder zusammen mit R³ bzw. R^{3*} und den diese tragende
Atome cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte
20 Ringsysteme mit 3-8 Ringgliedern bilden;

R³ und R^{3*}
unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- 25 - Methyl oder
- Ethyl bedeuten;

R⁴ und R^{4*}
unabhängig voneinander
30 - Wasserstoff,
- (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;

R⁵, R^{5*} und R^{5**} unabhängig voneinander wie in
Anspruch 1 definiert sind;

35 R⁶, R^{6*} und R^{6**}
unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;

R⁷

- 5
- Wasserstoff,
 - Hydroxy oder
 - (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

R⁸ und R^{8*}

10 unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
 - (C₁-C₈)-Alkyl bedeuten oder zusammen mit R⁹ bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder Piperidin, die jeweils
- 15 zusätzlich mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl annelliert sein können, bilden;

R⁹ und R^{9*}

- unabhängig voneinander definiert sind wie R² bzw. R^{2*}
- 20 unter b₁), oder
- (C₁-C₈)-Alkanoyloxy bedeutet oder zusammen mit R¹⁰ bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigten Ringsysteme mit 5 bis 12 Ringgliedern
- 25 bilden;

oder

- zusammen mit R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder
- 30 teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bilden, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;

35 R¹⁰ und R^{10*}

unabhängig voneinander

- Wasserstoff oder
- (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;

R¹¹ und R^{11*}

unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- Hydroxy,
- 5 - (C₁-C₄)-Alkanoyloxy oder
- (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;

R¹², R^{12*}, R¹³ und R^{13*}

unabhängig voneinander

- 10 - Wasserstoff,
- (C₁-C₈)-Alkyl, das durch
 - Amino,
 - (C₁-C₄)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - 15 - Carboxy,
 - Hydroxy oder
 - (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,
 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
 - (C₆-C₁₀)-Aryl, das wie bei R¹ bzw. R^{1*} beschrieben
 - 20 substituiert sein kann,
 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 - Het oder
 - Het-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het wie bei R¹ bzw. R^{1*}

beschrieben definiert ist,

25

wobei

- in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein
- 30 können durch eine Gruppe bestehend aus -CH₂NR¹⁴-, -CH₂O-,
 - OCH₂-, -CH₂CH₂-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -COO- oder auch
 - durch eine Amidgruppe mit umgekehrter Polarität (-NHCO-);

R¹⁴ für

- 35 - Wasserstoff oder
- (C₁-C₄)-Alkyl steht;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Y für einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III steht;

- 5 1, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o* wie in Anspruch 1 definiert sind,
p und p* für 1 stehen;

R¹ und R^{1*}

- 10 unabhängig voneinander stehen für

- Wasserstoff,
- Carboxyl,
- (C₁-C₁₀)-Alkyl,
- 15 - (C₃-C₈)-Cycloalkyl
- (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₀)-alkyl
- Phenyl-(C₁-C₈)-alkyl, das wie in Anspruch 4 im Phenylteil substituiert sein kann,
- gegebenenfalls geschütztes Mono- oder Di-Amino-
- 20 (C₁-C₁₂)-alkyl oder Amino-(C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder Amino-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- Mono-, Di-, Tri-, Tetra-, Penta- oder Hexahydroxy-(C₁-C₁₀)-alkyl oder -alkanoyl,
- (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- 25 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₁₆)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl,
- Mono-, Di-, Trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- Mono-, Di-, Trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
- 30 - Mono-, Di-, Tri- oder Tetra-(C₁-C₈)-alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₁₄)-Alkanoyl,
- gegebenenfalls geschütztes Amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl,
- Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- 35 - (C₁-C₉)-Cycloalkylcarbonyl,
- Aminosubstituiertes (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl,
- Aminosubstituiertes (C₃-C₉)-Cycloalkylsulfonyl,

- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- gegebenenfalls durch Amino, Halogen, (C₁-C₇)-Alkyl,
(C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl
- 5 substituiertes Benzoyl, Benzolsulfonyl oder (C₆-C₁₀)-
Aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl bzw. -sulfonyl,
- (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl,
- substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,
- 10 - durch gegebenenfalls geschütztes Amino und Hydroxy
substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl,
(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₁-C₁₀)-
Alkyl,
- 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
- 15
- Ketohehexosyl,
- Ketopentosyl,
- Desoxyhexoketosyl,
- Desoxypentoketosyl,
- 20 - Aldohehexosyl,
- Aldopentosyl,
- Desoxyhexoaldosyl,
- Desoxypentoaldosyl,
- 2-Amino-2-desoxyhexosyl,
- 25 - 2-Acetamido-2-desoxyhexosyl,
- Lactosyl oder
- Maltosyl wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose-
oder Furanose vorliegen können,
- Het-(C₁-C₆)-alkyl
- 30 - Het-carbonyl oder -sulfonyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl oder -sulfonyl,
- Het-mercapto-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl oder -sulfonyl,

wobei Het jeweils für

5 Furyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzdioxolanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl, Pyrrolidyl, Piperidyl, Piperazinyl, Morpholino, Thiomorpholino, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyryl, Tetrahydrothienyl, Indolyl, Chinolyl oder Isochinolyl,

10 wobei diese auch durch eine oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino und Oxido substituiert sein können;

R² und R^{2*}

15 unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- Carboxyl,
- (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch bis zu 2 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe

20

- Hydroxy,
- (C₁-C₄)-Alkoxy,
- (C₁-C₄)-Alkylthio,
- (C₁-C₄)-Alkylsulfinyl,
- (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl,

25

- (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
- Carboxy,
- (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
- Amino,
- Amidino,

30

- Guanidino,
- N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- Carbamoyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₅)-Alkoxycarbonylamino,

35

- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonylamino substituiert ist oder
- (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl,

- (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₁-C₄)-Alkyl-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkyl, wobei der Arylteil
- 5 jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
 - F, Cl, Br,
 - Hydroxy,
 - (C₁-C₄)-Alkoxy,
 - 10 - (C₁-C₄)-Alkyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und
 - Amino substituiert ist, oder
 - Het-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het wie bei R¹ bzw R^{1*} definiert ist, bedeutet;
- 15 R³ und R^{3*}
unabhängig voneinander
 - Wasserstoff oder
 - Methyl bedeuten;
- 20 R⁴ und R^{4*}
unabhängig voneinander
 - Wasserstoff oder
 - Methyl bedeuten;
- 25 R⁵, R^{5*} und R^{5**}
unabhängig voneinander
 - Wasserstoff,
 - Hydroxy,
 - 30 - Amino oder
 - Carboxy bedeuten;
- R⁶, R^{6*} und R^{6**}
unabhängig voneinander
 - 35 - Wasserstoff oder
 - Methyl bedeuten;

R⁷

- Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- Methyl bedeutet;

5

R⁸ und R^{8*}

unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeuten oder zusammen mit R⁹ bzw R^{9*} und den diese tragenden Atomen ein 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder ein 2-Azabicyclooctan-Gerüst bilden;

10

R⁹ und R^{9*}

unabhängig voneinander definiert sind wie R² bzw R^{2*} in Anspruch 4, oder

(C₁-C₈)-Alkanoyloxy bedeuten oder zusammen mit R¹⁰ bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische Ringsysteme mit 5 bis 7 Ringgliedern bilden;

15

20

oder zusammen mit R¹¹ bzw R^{11*} ein Thiochromansystem bilden, dessen Schwefelatom gegebenenfalls zum Sulfon oxidiert sein kann;

25

R¹⁰ und R^{10*}

unabhängig voneinander

- Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;

30

R¹¹ und R^{11*} wie in Anspruch 4 definiert sind;

wobei

in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können wie in Anspruch 4 definiert;

35

R¹⁴ für

- Wasserstoff oder
- Methyl steht;

5 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I
gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

10 R¹ und R^{1*}

unabhängig voneinander stehen für

- a₁) - Wasserstoff,
- Carboxyl,
 - 15 - (C₁-C₁₆)-Alkylsulfonyl,
 - (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl,
 - (C₁-C₈)-Mono-, Di- oder Tri-Hydroxyalkylsulfonyl,
 - Hydroxy-(C₁-C₁₀)-alkanoyl,
 - Mono-, Di-, Tri- oder Tetra-Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
 - 20 - (C₁-C₈)-Alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
 - 1,2-Diacetoxyethyl,
 - 1,2,3-Triacetoxypropyl,
 - (C₁-C₁₄)-Alkanoyl,
 - Amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl,
 - 25 - N-(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl,
 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
 - (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl,
 - Amino-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl,
 - Amino-(C₃-C₈)-Cycloalkylsulfonyl,
 - 30 - Phenyl
 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
 - (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
 - gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₇)-Alkyl,
 - (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl
 - 35 substituiertes Benzoyl oder -Benzolsulfonyl
 - gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₇)-Alkyl,
 - (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl

- substituiertes Benzylsulfonyl, Benzylsulfinyl oder Benzylthio,
- Amino,
 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino,
- 5 - (C₁-C₁₂)-Alkanoyl, das durch Hydroxy, Amino und gegebenenfalls durch Phenyl oder Cyclohexyl substituiert ist,
- gegebenenfalls geschütztes aminosubstituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl- oder (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl
- 10 oder (C₁-C₈)-Alkyl,
- (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl,
 - substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl,
 - (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl,
 - 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
- 15 - 1-Desoxyhexoketosyl oder 1-Desoxypentoketosyl,
- Hexosyl oder Pentosyl,
 - 6-Desoxyhexosyl,
 - Aminosuckerreste,
 - Lactosyl
- 20 - Maltosyl
- wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose- oder der Furanose-Form vorliegen können,
- .Het,
- 25 - Het-carbonyl oder Het-sulfonyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-(C₁-C₆)-alkanoyl,
 - H-t-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl oder
 - Het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl,
- 30 wobei Het jeweils steht für
- Pyrrolyl,
 - Imidazolyl,
 - Pyridyl,
 - Pyrimidyl,
- 35 - Pyrrolidyl,
- Piperidyl,

- Morpholino,
 - Chinolyl oder
 - Isochinolyl,
- wobei dieser auch durch einen oder zwei gleiche
- 5 oder verschiedene Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl,
(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino,
Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino
substituiert sein kann;
- 10 R² und R^{2*} unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff,
 - Carboxyl,
 - Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl,
sec.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl,
- 15 - Cyclohexyl,
- Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl,
 - 4-Methylcyclohexylmethyl,
 - 1-Dekahydronaphthylmethyl, 2-Dekahydronaphthylmethyl,
 - Phenyl,
- 20 - Benzyl,
- 2-Phenylethyl,
 - 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
 - 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
 - 2,4,6-Trimethylbenzyl,
- 25 - 4-tert.-Butylbenzyl,
- 4-tert.-Butoxybenzyl
 - 4-Hydroxybenzyl,
 - 4-Methoxybenzyl,
 - 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 30 - 3,4-Dihydroxybenzyl,
- 3,4-Dimethoxybenzyl,
 - (Benzdioxolan-5-yl)methyl,
 - 4-Chlorbenzyl,
 - Hydroxymethyl,
- 35 - 1-Hydroxyethyl,
- 4-Pyridyl, 4-(N-Oxidopyridyl),

- 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl,
- 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl,
- 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl,
- 5 - Indol-2-yl-methyl, Indol-3-yl-methyl,
- (1-Methyl-imidazol-4-yl)methyl,
- Imidazol-4-yl-methyl, Imidazol-1-yl-methyl,
- 2-Thiazolylmethyl,
- 3-Pyrazolylmethyl,
- 10 - 4-Pyrimidylmethyl,
- 2-Benzo[b]thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl,
- 2-Furylmethyl,
- 2-(Methylthio)ethyl,
- 2-(Methylsulfinyl)ethyl,
- 15 - 2-(Methylsulfonyl)ethyl,

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^{10} und R^{10*}

Wasserstoff bedeuten;

- 20 R^5 und R^{5*}
unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff
 - Hydroxy oder
 - Amino;

- 25 R^7 - Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- Methyl bedeutet;

- 30 R^8 und R^{8*}
unabhängig voneinander bedeuten
- Wasserstoff oder
 - zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen
 - ein 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder
 - 35 2-Azabicyclooctan-Gerüst bilden;

R⁹ und R^{9*}

unabhängig voneinander

wie R² bzw. R^{2*} definiert sind oder

- Hydroxy,
- 5 - Acetoxy,
- tert.-Butoxymethyl,
- 3-Guanidinopropyl,
- Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl,
- Carboxymethyl, Carboxyethyl,
- 10 - Mercaptomethyl,
- (1-Mercapto-1-methyl)ethyl,
- Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl,
- 4-Aminobutyl,
- N,N-Dimethylamino,
- 15 - N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
- 2-Benzyloxycarbonylethyl, Benzyloxycarbonylmethyl
- tert.- Butylsulfonylethyl
- oder
- 4-Benzylcarbonylaminobutyl bedeuten;

20

R¹¹ und R^{11*} unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- Acetoxy bedeuten;

25

wobei

in den vorstehenden Verbindungen dieser Erfindung eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch -CH₂NR₁₄- oder -CH(OH)CH₂-;

30

R¹⁴ für

- Wasserstoff oder
- Methyl steht;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

35

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I
gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

R^1 und R^{1*}

5 unabhängig voneinander stehen für

- a_1) - Wasserstoff,
 - Carboxyl,
 - (C_1-C_{16}) -Alkylsulfonyl,
 10 - (C_1-C_8) -Mono- oder Dihydroxyalkylsulfonyl,
 - Mono-, Di- oder Trihydroxy- (C_1-C_3) -alkyl,
 - (C_1-C_8) -Alkoxy-carbonyl,
 - (C_1-C_{14}) -Alkanoyl,
 - Amino- (C_1-C_{12}) -alkanoyl
 15 - (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkoxy-carbonyl,
 - (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkyl-carbonyl,
 - 9-Fluorenylmethoxy-carbonyl,
 - (C_1-C_4) -Alkanoyloxy- (C_1-C_6) -alkyl,
 - 1,2-Diacetoxyethyl,
 20 - 1,2,3-Triacetoxypropyl,
 - Phenyl
 - gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C_1-C_4) -Alkyl,
 oder Methoxy substituiertes Benzolsulfonyl,
 - gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C_1-C_4) -Alkyl,
 25 oder Methoxy substituiertes Benzylsulfonyl, -sulfinyl
 oder -thio,
 - Het- oder Het-sulfonyl,
 - Het- (C_1-C_4) -alkanoyl,
 - Het-mercapto- (C_1-C_3) -alkyl-carbonyl,
 30
 wobei Het jeweils steht für
 - Pyrrolyl,
 - Imidazolyl,
 - Pyridyl,
 35 - Pyrimidyl,
 - Pyrrolidyl,
 - Chinolyl,

- Isochinolyl,
 - Piperidyl oder
 - Morpholino,
- wobei dieser Rest auch durch durch einen oder zwei
- 5 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Methyl, Amino und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino substituiert sein kann,
- Amino-(C₃-C₆)-Cycloalkylcarbonyl,
 - (C₁-C₈)-Alkanoyl, das durch Hydroxy und Amino und
- 10 gegebenenfalls durch Phenyl oder Cyclohexyl substituiert ist,
- gegebenenfalls geschütztes aminosubstituiertes Phenyl- oder Cyclohexyl-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Amino,
- 15 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino,
- Benzyloxy-carbonylamino,
- 1-Desoxyhexoketosyl oder 1-Desoxypentoketosyl,
- Hexosyl oder Pentosyl,
- 20 wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose- oder der Furanose-Form vorliegen können,
- R² und R^{2*} unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff,
- 25 Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Hexyl,
- Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl,
 - 4-Methylcyclohexylmethyl,
 - Benzyl,
- 30 - 2-Phenylethyl,
- 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
 - 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
 - 2,4,6-Trimethylbenzyl,
 - 4-tert.-Butylbenzyl,
- 35 - 4-Methoxybenzyl,
- 3,4-Dihydroxybenzyl,
 - 2,4-Dimethoxybenzyl,

- 3,4-Dimethoxybenzyl,
- 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl,
- 3,4-Methylenedioxybenzyl oder
- 2-(4-Pyridyl)ethyl,

5

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^7 , R^{10} und R^{10*}
Wasserstoff bedeuten;

R^5 und R^{5*}

10

unabhängig voneinander

- Wasserstoff oder
- Hydroxy bedeuten;

R^8 und R^{8*} unabhängig voneinander wie in Anspruch 6
definiert sind;

15

R^9 und R^{9*}

unabhängig voneinander wie R^9 bzw. R^{9*} in Anspruch 6
definiert sind;

20

R^{11} und R^{11*} unabhängig voneinander wie Anspruch 6
definiert sind, sowie deren physiologisch verträgliche
Salze.

25

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I
gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

Y für einen Rest der Formel III steht;

30

l 0 oder 1 bedeutet;

m 1 bedeutet;

A, A^* , D und D^* wie in Anspruch 1 definiert sind;

35

n, n^* , o, o^* , p und p^* unabhängig voneinander 0 oder 1
bedeuten;

E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine Aminosäure aus der Reihe Val, Lys, Lys(Z), Phe, Chg, Ser, Asn, Gly, Ile, Tbg, Nva oder Npg bedeuten;

- 5 R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander.
- Wasserstoff,
 - Carboxyl,
 - Methylsulfonyl,
 - tert.-Butylsulfonyl,
- 10 - tert.-Butoxycarbonyl,
- 2-Hydroxyethylsulfonyl,
 - 1,2,3-Trihydroxypropyl,
 - 1,2,3-Triacetoxypentyl,
 - Benzyloxycarbonyl,
- 15 - 4-Methylphenylsulfonyl,
- 4-Chlorbenzylthio,
 - Benzylsulfinyl,
 - 4-Chlorbenzylsulfonyl,
 - Hexadecylsulfonyl,
- 20 - 4-Amino-1-piperidyl-sulfonyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-sulfonyl,
 - 4-Amino-1-piperidyl-carbonyl,
 - N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-carbonyl,
 - 2-Amino-3-phenyl-propyl,
- 25 - N-tert.-Butoxycarbonyl-2-amino-3-phenyl-propyl,
- 2-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
 - Desoxyfructos-1-yl,
 - Mannofuranosyl,
 - 4-Aminocyclohexylcarbonyl,
- 30 - 2-Pyridylacetyl,
- 4-Pyridylthio-acetyl,
 - 2-Chinolylcarbonyl,
 - 1-Naphthylacetyl,
 - 1-Naphthylloxyacetyl,
- 35 - 1-(4-Pyridyl)ethylsulfonyl,
- 12-Aminododecanoyl,
 - 4-(N-Oxidopyridyl),

- 4-Pyridyl,
 - Tetradecanoyl,
 - Phenyl,
 - Amino oder
 - 5 - tert.-Butoxycarbonylamino bedeuten;
- R^2 und R^{2*} unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - 2-(4-Pyridyl)ethyl,
 - 10 - Isopropyl,
 - Isobutyl,
 - n-Pentyl,
 - Benzyl,
 - 3,4-Methylenedioxybenzyl,
 - 15 - 2,4-Dimethoxybenzyl,
 - 4-tert.-Butylbenzyl,
 - 2-Phenylethyl oder
 - Cyclohexylmethyl bedeuten;
- 20 R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^7 , R^{10} und R^{10*}
- Wasserstoff
- bedeuten;
- R^5 und R^{5*} unabhängig voneinander
- 25 - Wasserstoff oder
 - Hydroxy bedeuten;
- R^8 und R^{8*}
- Wasserstoff bedeuten, oder zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und
 - 30 den diese tragenden Atomen ein 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-3,4-diyl-System bilden;
- R^9 und R^{9*} unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - 35 - Hydroxy,
 - Acetoxy,
 - n-Propyl,

- Isopropyl,
- Isobutyl,
- Aminomethyl,
- 4-Aminobutyl,
- 5 - Hydroxymethyl,
- tert.-Butoxymethyl,
- Aminocarbonylmethyl,
- 2-Benzylloxycarbonyl-ethyl,
- 4-Benzylloxycarbonylamino-butyl,
- 10 - N,N^o-Di-(benzylloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
- Cyclohexyl,
- Cyclohexylmethyl,
- Benzyl,
- 2-Phenyl-ethyl
- 15 - 4-Hydroxy-benzyl
- 4-Methoxy-benzyl,
- 4-tert.-Butoxy-benzyl,
- 1-Naphthylmethyl,
- 2-Thienylmethyl,
- 20 - 1-Imidazolyl-methyl,
- 3-Indolyl-methyl,
- 4-Pyridylmethyl
- 4-(N-Oxidopyridyl)methyl
- 2-Methylthio-ethyl,
- 25 - 2-Methylsulfonyl-ethyl
- tert.-Butylsulfonyl-methyl oder
- 2-Carboxyl-ethyl bedeuten;

R¹¹ und R^{11*} unabhängig voneinander

- 30 - Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- Acetoxy bedeuten;

wobei in den vorstehenden Verbindungen eine oder mehrere
35 Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können
durch -CH₂NH- oder -CH(OH)CH₂-;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

5 $l = 0;$

$m = 1;$

$n + o + p = 1;$

 D und D* für einen Rest der Formel VI bzw. VI* stehen

10

R^1 und R^{1*}

 - (C_1-C_{12}) -Alkylsulfonyl, das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Resten aus der Reihe

- 15 - Hydroxy,
 - Amino oder
 - Carboxy substituiert sein kann;
bedeuten;

R^2 und R^{2*} unabhängig voneinander

20

- Wasserstoff,
 - Carboxyl,
 - Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl,
 sec.-Butyl, Pentyl, Hexyl,
 - Cyclohexyl,
25 - Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl,
 - 4-Methylcyclohexylmethyl,
 - 1-Dekahydronaphthylmethyl, 2-Dekahydronaphthylmethyl,
 - Phenyl,
 - Benzyl,

30

- 2-Phenylethyl,
 - 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
 - 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
 - 2,4,6-Trimethylbenzyl,
 - 4-tert.-Butylbenzyl,

35

- 4-tert.-Butoxybenzyl
 - 4-Hydroxybenzyl,
 - 4-Methoxybenzyl,

- 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 3,4-Dihydroxybenzyl,
- 3,4-Dimethoxybenzyl,
- (Benzdioxolan-4-yl)methyl,
- 5 - 4-Chlorbenzyl,
- Hydroxymethyl,
- 1-Hydroxyethyl,
- 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl,
- 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- 10 - 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl,
- 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl,
- Indol-2-yl-methyl, Indol-3-yl-methyl,
- (1-Methyl-imidazol-4-yl)methyl,
- Imidazol-4-yl-methyl, Imidazol-1-yl-methyl,
- 15 - 2-Thiazolylmethyl,
- 3-Pyrazolylmethyl,
- 4-Pyrimidylmethyl,
- 2-Benzo[b]thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl,
- 2-Furylmethyl,
- 20 - 2-(Methylthio)ethyl,
- 2-(Methylsulfinyl)ethyl oder
- 2-(Methylsulfonyl)ethyl bedeuten;

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^{11} und R^{11*}

- 25 - Wasserstoff bedeuten;

R^5 und R^{5*}

- Hydroxy bedeuten;

30 R^9 und R^{9*}

- wie in Anspruch 8 definiert sind;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

- 35 10. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen
Mittels, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß den
Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man diese

und gegebenenfalls einen oder mehrere Träger in eine geeignete Darreichungsform bringt.

- 5 11. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 als Heilmittel.
12. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 zur Hemmung retroviraler Proteasen.
- 10 13. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 bei der Behandlung des "erworbenen Immunschwäche-Syndroms".

Beschreibung

Inhibitoren retroviraler Proteasen

Die vorliegende Erfindung betrifft Substanzen, die die Wirkung retroviraler Proteasen hemmen, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung sowie diese enthaltende Arzneimittel.

5

Die etiologische Ursache des "erworbenen Immunschwäche-Syndroms" (engl.: acquired immune deficiency syndrome (AIDS)) ist der sogenannte human immunodeficiency virus (HIV) (F. Barre-Sinoussi et al., Science 220, (1983), 868-870; R.C. Gallo et al., Science 224, (1984), 500-502; R.C. Gallo und L. Montagnier, Scient. Am. 259(4), (1988), 40-48). HIV ist ein Retrovirus und gehört in die Gruppe der Lentiviren (M.A. Gonda, F. Wong-Staal und R.C. Gallo, Science, 227, (1985), 173; P. Sonigo et al., Cell, 42, (1985), 369).

15

Die Aids Epidemie hat sich mittlerweile über nahezu alle Staaten mehr oder weniger ausgebreitet. Aus 149 Ländern wurden der Welt-Gesundheits Organisation (WHO) bisher etwa 160.000 Krankheitsfälle gemeldet. Die WHO schätzt die wirkliche Zahl auf etwa 500.000 Fälle, die Zahl der infizierten Personen auf 5-10 Millionen (J. M. Mann auf der 5th International Conference on Aids, Montréal, 4.-9. Juni 1989; siehe z.B. C&EN, June 26, (1989), 7-16).

25

Die einzige bisher für die Indikation AIDS zugelassene Substanz Zidovudine (AZT) vermag das Leben der Patienten in vielen Fällen zu verlängern, besitzt jedoch ernste, toxische Nebeneffekte, die in vielen Fällen den Absatz der Therapie verlangen. Auch wurden bereits erste Stämme von HIV entdeckt, die eine deutlich geringere Empfindlichkeit gegen AZT zeigten und somit die Gefahr einer Resistenz

30

andeuten (C&EN s.o.). Weitere Ansatzpunkte in der HIV-Therapie sind somit dringend erforderlich.

HIV-Proteine werden analog zu Proteinen anderer Retroviren
5 zuerst als lange Vorläufer Polyproteine gag, pol und env
translatiert (C. Dickson et al. in RNA Tumor Viruses
(Herausgeber: R. Weiss, N. Teich, H. Varmus und J. Coffin)
2nd Ed., revised, Seite 513-648, Cold Spring Harbor
Laboratory, Cold Spring Harbor, NY) und erst anschließend
10 proteolytisch zu den Strukturproteinen (p17 (MA), p24 (CA),
p7 (NC) und p6, den Enzymen (Protease (PR), Reverse
Transkriptase (RT) und Integrase (IN)), und den
Hüllproteinen (gp120 (SU) und gp41 (TM)) prozessiert
(Nomenklatur: J. Leis et al., J. Virol, 62, (1988),
15 (1808-1809). Man nimmt an, daß die Spaltung der gag und pol
Polyproteine durch eine viral codierte Protease bewirkt
wird. Mutationen innerhalb der die Protease codierenden
Region führen zu nicht infektiösen Viruspartikeln (N.E.
Kohl et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, (1988),
20 4686-4690).

Die HIV-Protease besteht aus 99 Aminosäuren und spaltet
sich offensichtlich selbst durch Hydrolyse der beiden
Phe-Pro-Bindungen in den Positionen 68-69 bzw. 167-168 aus
25 dem pol Polyprotein heraus (M.C. Graves, J.J. Lim, E.P.
Heimer und R.A. Kramer Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85
(1988), 2449-2453; J. Hansen, S. Billich, T. Schulze, S.
Sukrow und K. Mölling, EMBO J. 7 (1988), 1785-1791; E.P.
Lillehoj et al., J. Virology 62 (1988) 3053-3058; J.
30 Schneider und S.B.H. Kent, Cell 54 (1988) 363-368).

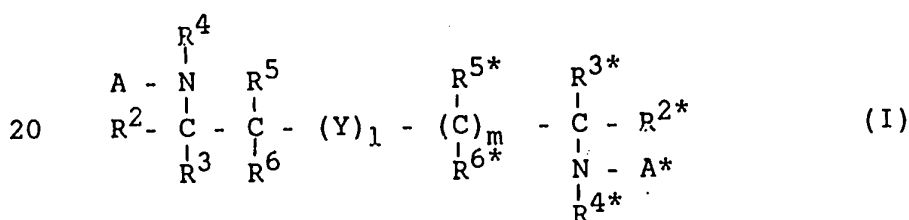
In der Literatur sind bisher erst wenige Inhibitoren der
HIV-Protease bekannt. Erster Vertreter war das Pepstatin A
mit einem IC_{50} -Wert von ca. 0,5 mmol (I. Katoh, T.
35 Yasunaga, Y. Ikawa und Y. Yoshinaka, Nature, 329, (1987),
654-656). Inzwischen sind einige weitere mäßig bis gut

wirksame Inhibitoren beschrieben (S. Billich et al., J. Biol. Chem. 34, (1988), 17905-17098; M. Moore et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 159, (1989), 420-425; A.D. Richards, R. Roberts, B.M. Dunn, M.C. Graves und J. Kay, 5 FEBS Lett., 247, (1989), 113-117).

Hohe Dosen von Pepstatin A waren in der Lage in der Biosynthese die Bildung des Kernproteins p24 zu verringern v.d.Helm, L. Gürtler, J. Eberle und F. Deinhardt, FEBS 10 Lett., 247, (1989), 349-352).

Es wurde nun eine neue Strukturklasse gefunden, die im Enzymtest hochwirksam die HIV-Protease hemmt.

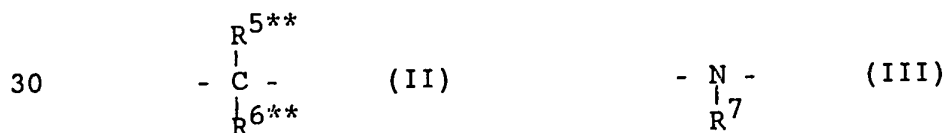
15 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

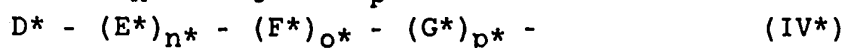
25

Y für Sauerstoff, Schwefel, einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III



steht;

35 1 und m unabhängig voneinander 0 oder 1 sind;
A einen Rest der Formel IV und A* einen Rest der Formel IV*
bedeuten



wobei

5

E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine natürliche oder unnatürliche Aminosäure, Azaaminosäure oder Iminosäure stehen;

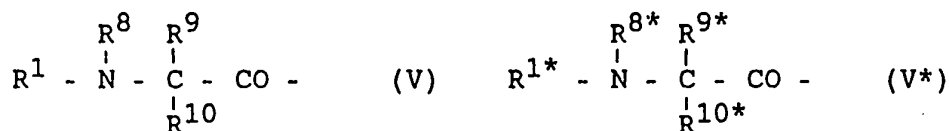
10

n, n*, o, o*, p und p* unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten;

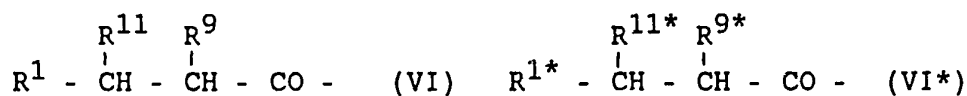
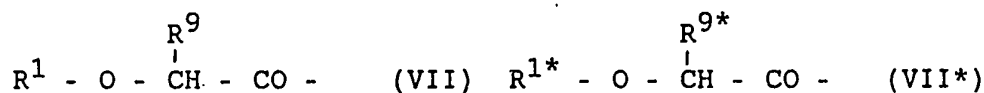
D für R¹ oder einen Rest der Formeln V, VI oder VII und

D* für R^{1*} oder einen Rest der Formeln V*, VI* oder VII* steht

15



20



25

und worin R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander stehen für

a₁)

- Wasserstoff,

- Carboxyl,

30

- (C₁-C₁₈)-Alkyl, das gegebenenfalls einfach oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe

- Mercapto,

- Hydroxy,

35

- (C₁-C₇)-Alkoxy,

- Carbamoyl,

- (C₁-C₈)-Alkanoyloxy,

- Carboxy,

- (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,
- F, Cl, Br, I,
- Amino,
- Amidino, das gegebenenfalls durch einen, zwei oder
5 drei (C₁-C₈)-Alkylreste substituiert sein kann,
- Guanidino, das gegebenenfalls durch einen oder zwei
Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei
oder vier (C₁-C₈)-Alkylreste substituiert sein kann,
- (C₁-C₇)-Alkylamino,
- 10 - Di-(C₁-C₇)-Alkylamino,
- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,
- (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonyl,
- (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonylamino,
- Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy,
- 15 - 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino,
- (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl,
- (C₁-C₆)-Alkylthio,
- Hydroxamino,
- 20 - Hydroximino,
- Sulfamoyl,
- Sulfo,
- Carboxamido,
- Formyl,
- 25 - Hydrazono,
- Imino,
- einen Rest CONR¹²R¹³ bzw. CONR^{12*}R^{13*},
- durch bis zu sechs Hydroxy oder
- durch bis zu fünf (C₁-C₈)-Alkanoyloxy substituiert ist;
- 30
- mono-, bi oder tricyclisches (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl,
- (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl
wobei der Cycloalkylteil jeweils gegebenenfalls durch
einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus
der Reihe
- 35 - F, Cl, Br, I,
- Carboxy,
- Carbamoyl,

- Carboxymethoxy,
- Hydroxy,
- (C₁-C₇)-Alkoxy,
- (C₁-C₇)-Alkyl,
- 5 - (C₁-C₇)-Alkyloxycarbonyl,
- Amino,
- (C₁-C₆)-Alkylamino- (C₁-C₆)-alkyl,
- Di- (C₁-C₆)-Alkylamino- (C₁-C₆)-alkyl,
- Amidino,
- 10 - Hydroxamino,
- Hydroximino,
- Hydrazono,
- Imino,
- Guanidino,
- 15 - (C₁-C₆)-Alkoxysulfonyl,
- (C₁-C₆)-Alkoxysulfinyl,
- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,
- (C₆-C₁₂)-Aryl- (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino,
- (C₁-C₇)-Alkylamino,
- 20 - Di- (C₁-C₇)-alkylamino und
- Trifluormethyl
- substituiert ist;
- (C₆-C₁₄)-Aryl,
- 25 - (C₆-C₁₄)-Aryl- (C₁-C₆)-alkyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryloxy- (C₁-C₆)-alkyl oder
- (C₆-C₁₄)-Aryl- (C₃-C₈)-cycloalkyl, worin der Arylteil
- jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei
- gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- 30 - F, Cl, Br, I,
- Hydroxy,
- Mono-, Di- oder Trihydroxy- (C₁-C₄)-alkyl,
- Trifluormethyl,
- Formyl,
- 35 - Carboxamido,
- Mono- oder Di- (C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
- Nitro,
- (C₁-C₇)-Alkoxy,
- (C₁-C₇)-Alkyl,

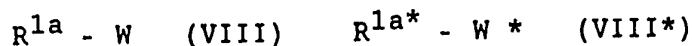
- (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,
 - Amino,
 - (C₁-C₇)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino,
 - 5 - Carboxy,
 - Carboxymethoxy,
 - Amino-(C₁-C₇)-alkyl,
 - (C₁-C₇)-Alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
 - Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
 - 10 - (C₁-C₇)-Alkoxycarbonylmethoxy,
 - Carbamoyl,
 - Sulfamoyl,
 - (C₁-C₇)-Alkoxysulfonyl,
 - (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl,
 - 15 - Sulfo-(C₁-C₈)-alkyl,
 - Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl und
 - (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino
- substituiert ist;
-
- 20 - Het,
 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
 - Het-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Het-(C₃-C₈)-cycloalkoxy-(C₁-C₄)-alkyl,
 - 25 - Het-thio-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl,
 - Het-thio-(C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- wobei Het jeweils für den Rest eines 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder 8- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ringsystems steht, das benzanelliert, aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann, das als Heteroelemente einen, zwei, drei oder vier verschiedene Reste aus der Gruppe N, O, S, NO, SO, SO₂ enthalten kann, das mit 1 bis 6 Hydroxy
- 30 substituiert sein kann und das gegebenenfalls wie bei
 - 35 (C₆-C₁₄)-Aryl unter a₁) definiert und/oder mit
- Oxo, mono-, di- oder trisubstituiert ist,

oder einen Rest $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ bzw. $\text{NR}^{12*}\text{R}^{13*}$ bedeuten oder,

$a_2)$

- einen Rest der Formel VIII beziehungsweise VIII* bedeuten

5



10 worin R^{1a} und R^{1a*} wie R^1 bzw. R^{1*} unter $a_1)$ definiert sind und W bzw. W^* für $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{N}(\text{OH})-$ oder $-\text{CO}-\text{V}-$ wobei V ein Peptid mit 1 bis 10 Aminosäuren bedeutet, steht;

15 oder worin R^1 und R^{1*} unabhängig voneinander zusammen mit R^{11} bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-12 Ringgliedern bilden, die außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten können, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;

20 $a_3)$

- einen Glycosylrest, bevorzugt einen Glucofuranosyl oder Glucopyranosyl-Rest steht, der sich von natürlich vorkommenden Aldotetrosen, Aldopentosen, Aldohexosen, Ketopentosen, Kethexosen, Desoxyaldosen, Aminoaldosen und Oligosacchariden sowie deren Stereoisomeren ableitet;

30 R^2 und R^{2*} unabhängig voneinander definiert sind wie R^1 bzw. R^{1*} unter $a_1)$ oder $a_2)$ oder zusammen mit R^4 bzw. R^{4*} und den diese tragenden Atomen mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5 bis 12 Ringgliedern bilden, oder zusammen mit R^3 bzw. R^{3*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;

- R^3 und R^{3*}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C_1-C_3) -Alkyl bedeuten;
- 5 R^4 und R^{4*}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C_1-C_8) -Alkyl bedeuten;
- 10 R^5 , R^{5*} und R^{5**}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
- Hydroxy,
15 - Amino oder
- Carboxy bedeuten, oder
mit R^6 , R^{6*} bzw. R^{6**} zusammen mit den sie tragenden
Kohlenstoffatomen jeweils unabhängig voneinander eine
Ketogruppe bilden;
- 20 R^6 , R^{6*} und R^{6**}
unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten oder
25 im Falle $l=0$, R^6 und R^{6*} gegebenenfalls eine gemeinsame
Bindung ausbilden können;
- R^7
- Wasserstoff,
30 - Hydroxy oder
- (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet;
- R^8 und R^{8*}
unabhängig voneinander
35 - Wasserstoff oder
- (C_1-C_8) -Alkyl bedeuten, oder
zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen
mono- oder bicyclische, gesättigte oder teilweise
ungesättigte Ringsysteme mit 5-12 Ringgliedern bilden;

R^9 und R^{9*}

unabhängig voneinander definiert sind wie R^1 bzw. R^{1*} unter a_1), für Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkanoyloxy stehen oder zusammen mit R^{10} bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen

5 cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte

Ringsysteme mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;

oder

zusammen mit R^{11} bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen

ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise

10 ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bilden, das

außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann,

welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert

sein kann; oder 1 Stickstoffatom enthalten kann, wobei das

Ringsystem gegebenenfalls durch Amino substituiert sein kann;

15

R^{10} und R^{10*}

unabhängig voneinander

- Wasserstoff oder

- (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten;

20

R^{11} und R^{11*}

unabhängig voneinander

- Wasserstoff,

- Hydroxy,

25 - (C_1-C_4) -Alkanoyloxy oder

- (C_1-C_8) -Alkyl bedeuten;

R^{12} , R^{12*} , R^{13} und R^{13*}

unabhängig voneinander

30 - Wasserstoff,

- (C_1-C_8) -Alkyl, das durch

- Amino,

- (C_1-C_4) -Alkylamino,

- Di- (C_1-C_4) -alkylamino,

35 - Mercapto,

- Carboxy,

- Hydroxy oder

- (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann,

- (C₃-C₇)-Cycloalkyl,
- (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, die
im Arylteil wie bei R¹ bzw. R^{1*} beschrieben, substituiert
5 sein können,
- Het oder
- Het-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het wie bei R¹ bzw. R^{1*}
beschrieben definiert ist, bedeuten
oder wobei R¹² und R¹³ bzw. R^{12*} und R^{13*} zusammen mit dem
10 sie tragenden Stickstoffatomen monocyclische oder
bicyclische, gesättigte, teilweise ungesättigte oder
aromatische Ringsysteme bilden, die als weitere Ringglieder
neben Kohlenstoff noch 1 oder 2 Stickstoffatome, 1
Schwefelatom oder 1 Sauerstoffatom enthalten und durch
15 (C₁-C₄)-Alkyk substituiert sein können,

wobei
in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder
mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein
20 können durch -CH₂NR¹⁴-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-,
-CH=CH- (cis und trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂SO-,
-CH₂SO₂-, -COO-, -P(O)(OR¹⁵)CH₂- und -P(O)(OR¹⁵)NH-, oder
auch durch eine Amidgruppe mit umgekehrter Polarität
(-NHCO-);

- 25 worin R¹⁴ und R¹⁵
unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff oder
 - (C₁-C₄)-Alkyl;
- 30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Die in dieser Beschreibung benutzte Nomenklatur folgt der
allgemeinen Praxis bei Aminosäuren, das heißt, die
Aminogruppe steht links, die Carboxygruppe rechts von jeder
35 Aminosäure. Entsprechendes gilt für Azaaminosäuren und
Iminosäuren.

Natürliche oder unnatürliche Aminosäuren können, falls
chiral, in der D- oder L-Form vorliegen. Bevorzugt sind
α-Aminosäuren. Beispielsweise seien genannt:

- Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc,
- 5 Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pya, Pyr,
- 10 Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Nal, Tbg, Npg, Chg, Thia, (vgl. z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart, 1974):

15

Azaaminosäuren sind von natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren abgeleitet, wobei der Zentralbaustein -CHR- bzw. CH₂- durch -NR- bzw. -NH- ersetzt ist.

20

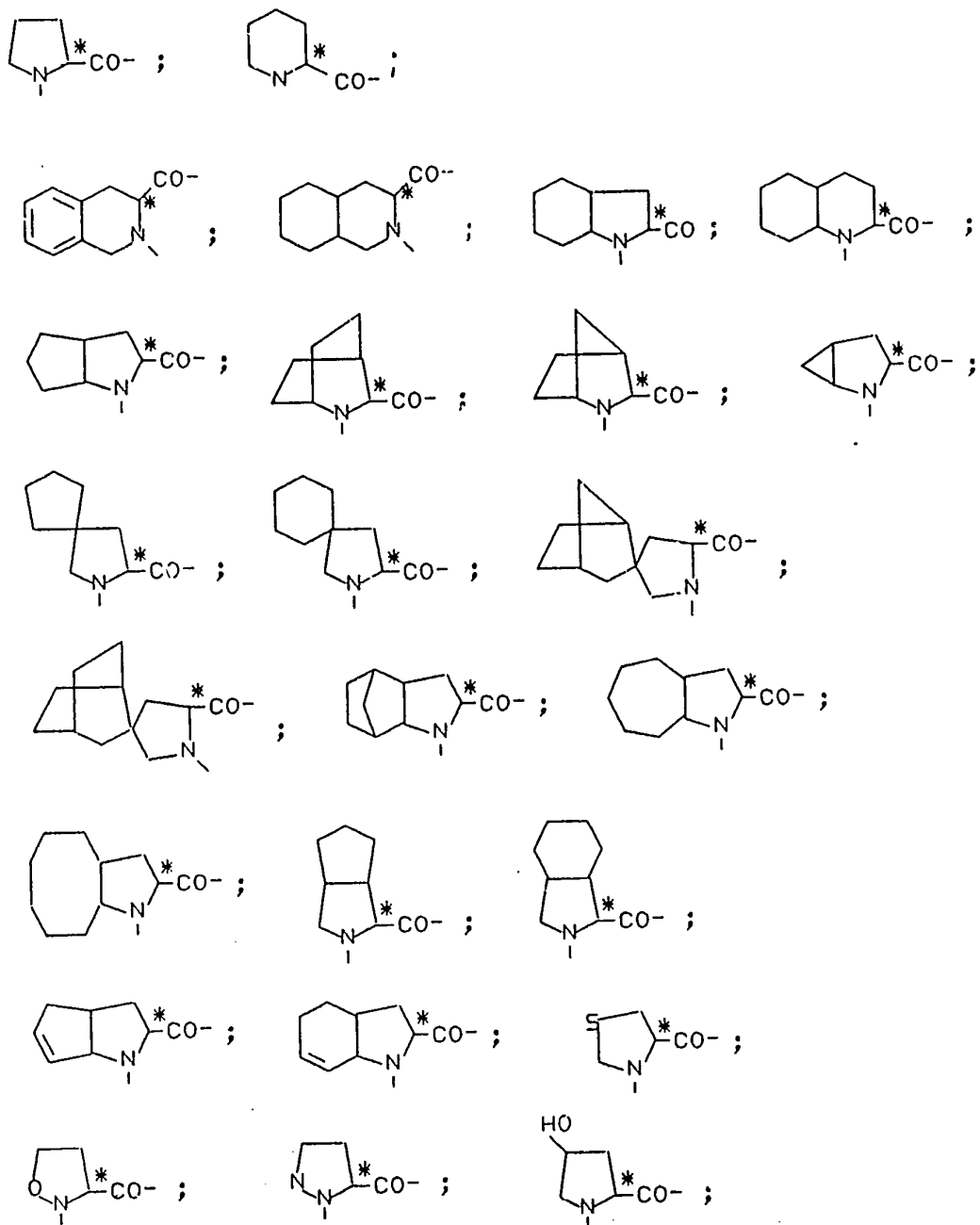
Unter einer Iminosäure werden allgemein natürliche oder unnatürliche Aminosäuren deren Aminogruppe monosubstituiert ist. Besonders seien in diesem Zusammenhang Verbindungen genannt, die durch (C₁-C₈)-Alkyl, das wiederum gegebenenfalls wie auf den Seiten 4/5 beschrieben,

25

substituiert sind. Ferner kommen Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht:

- Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure;
1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure;
- 30 Decahydroisochinolin-3-carbonsäure;
Octahydroindol-2-carbonsäure;
Decahydrochinolin-2-carbonsäure;
Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure;
2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure;
- 35 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure;

- 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure;
2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure;
2-Azaspiro[4.5]-decan-3-carbonsäure;
Spiro[(bicyclo[2.2.1]-heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure];
5 Spiro[(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure];
2-Azatricyclo[4.3.0.1^{6,9}]decan-3-carbonsäure;
Decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2-carbonsäure;
Decahydrocycloocta[b]pyrrol-2-carbonsäure;
Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure;
10 Octahydroisöindol-1-carbonsäure;
2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure;
2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol-2-carbonsäure;
Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure;
Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure;
15 Hydroxyprolin-2-carbonsäure; die alle gegebenenfalls
substituiert sein können:



- Glycosylreste wie vorstehend beschrieben leiten sich insbesondere von natürlichen, im Mikroorganismen, Pflanzen, Tieren oder Menschen vorkommenden D- oder L-Monosacchariden wie Ribose (Rib), Arabinose (Ara), Xylose (Xyl), Lyxose (Lyx), Allose (All), Altrose (Alt), Glucose (Glc), Mannose (Man), Gulose (Gul), Idose (Ido), Galactose (Gal), Talose (Tal), Erythrose (Ery), Threose (Thr), Psicose (Psi), Fructose (Fru), Sorbose (Sor), Tagatose (Tag), Xylulose (Xyu), Fucose (Fuc), Rhamnose (Rha), Olivose (Oli), Olio (Olo), Mycarose (Myc), Rhodosamin (RN), N-Acetyl-glucosamin (GlcNAc), N-Acetyl-galactosamin (GalNAc), N-Acetyl-mannosamin (ManNAc) oder Disacchariden, wie Maltose (Mal), Lactose (Lac); Cellobiose (Cel), Gentibiose (Gen), N-Acetyl-lactosamin (LacNAc), Chitobiose (Chit), β -Galactopyranosyl-(1-3)-N-acetyl-galactosamin und β -Galactopyranosyl-(1-3)- oder -(1-4)-N-acetyl-glucosamin, sowie deren synthetischen Derivaten, wie 2-Desoxy-, 2-Amino-, 2-Acetamido- oder 2-Halogeno-, bevorzugt Bromo- und Jodo-Zucker ab.
- Die Chiralitätszentren in den Verbindungen der Formel (I) können die R-, S- oder R,S-Konfiguration aufweisen.
- Alkyl kann geradkettig oder verzweigt sein. Entsprechendes gilt für davon abgeleitete Reste, wie z.B. Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino, Dialkylamino, Alkanoyl und Aralkyl.
- Unter Cycloalkyl werden auch alkylsubstituierte Reste wie z.B. 4-Methylcyclohexyl oder 2,3-Dimethylcyclopentyl verstanden.
- Unter Bicycloalkyl bzw. Tricycloalkyl versteht man einen isocyclischen aliphatischen, nicht aromatischen Rest, der gegebenenfalls unsymmetrisch verteilte Doppelbindungen enthalten kann, gegebenenfalls auch mit offenkettigen aliphatischen Seitenketten substituiert sein kann. Die zwei oder drei Ringe als Komponenten eines derartigen Restes sind kondensiert oder spiroverknüpft und über ein Ring-C-Atom

- oder ein Seitenketten-C-Atom verknüpft. Beispiele für diese Reste sind Bornyl-, Norbornyl-, Pinanyl-, Norpinanyl-, Caranyl-, Norcaranyl-, Thujanyl-, Adamantyl-, Bicyclo(3.3.0)octyl-, Bicyclo(4.4.0)decyl-,
 5 Bicyclo(1.1.0)butyl-, Spiro(3.3)heptyl-Substituenten.

Falls die genannten Cyclen mehr als einen Substituenten tragen, so können diese sowohl cis als auch trans zueinander stehen.

10

- (C₆-C₁₄)-Aryl ist beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Fluorenyl; bevorzugt sind Phenyl und Naphthyl. Entsprechendes gilt für davon abgeleitete Reste, wie z.B. Aryloxy, Aroyl, Aralkyl und Aralkoxy. Unter
 15 Aralkyl versteht man einen mit (C₁-C₆)-Alkyl verknüpften unsubstituierten oder substituierten (C₆-C₁₄)-Aryl-Rest, wie z.B. Benzyl, 1- und 2- Naphthylmethyl, wobei Aralkyl jedoch nicht auf die genannten Reste beschränkt wäre.

- 20 Reste Het im Sinne vorstehender Definition sind Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalinyll,
 25 Chinazolinyl, Cinnolinyl, β -Carbolinyl, oder ein benzannelliertes, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-annelliertes Derivat dieser Reste.

- Diese Heterocyclen können an einem Stickstoffatom durch
 30 Oxide; (C₁-C₇)-Alkyl z.B. Methyl oder Ethyl; Phenyl; Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl z.B. Benzyl; und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch (C₁-C₄)-Alkyl z.B. Methyl; Phenyl; Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl z.B. Benzyl; Halogen; Hydroxy; (C₁-C₄)-Alkoxy, z.B. Methoxy,
 35 Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, z.B. Benzyloxy, oder Oxo substituiert und teilweise oder vollständig gesättigt sein.

- Derartige Reste sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl; Phenyl-pyrrolyl, z.B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl; 2-Furyl; 2-Thienyl; 4-Imidazolyl; Methyl-imidazolyl, z.B. 1-Methyl-2-, 4- oder 5-imidazolyl; 1,3-Thiazol-2-yl; 2-, 3- oder 4-Pyridyl; 1-Oxido-2-, 3- oder 4-pyridino; 2-Pyrazinyl; 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl; 2-, 3- oder 5-Indolyl; substituiertes 2-Indolyl, z.B. 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzoyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl; 1-Benzyl-2- oder 3-indolyl; 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl; Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl; 2-, 3- oder 4-Chinolyl; 1-, 3- oder 4-Isochinolyl; 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl; 2-Chinoxalinyll; 2-Benzofuranyl; 2-Benzoxazolyl; Benzothiazolyl; Benz[e]indol-2-yl oder β -Carbolin-3-yl.
- Teilhydrierte oder vollständig hydrierte heterocyclische Ringe sind beispielsweise Dihydropyridinyl; Pyrrolidinyl, z.B. 2-, 3- oder 4-N-methylpyrrolidinyl; Piperazinyl; Morpholino; Thiomorpholino; Tetrahydrothiophenyl; Benzodioxolanyl.
- Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbesondere für Fluor oder Chlor.
- Unter Salzen von Verbindungen der Formel (I) sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze zu verstehen.
- Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der Formel (I), welche saure Gruppen, z.B. Carboxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebildet, wie z.B. Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie z.B. Triethylamin und Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.
- Verbindungen der Formel (I), welche basische Gruppen, z.B. eine Aminogruppe oder eine Guanidinogruppe enthalten, bilden mit anorganischen Säuren, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure

oder Phosphorsäure und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Citronensäure, Benzoessäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure, Salze.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die Reste und Symbole mit und ohne Stern jeweils identisch sind.

10

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, die C₂-symmetrisch sind.

Besonders sind ferner Verbindungen der Formel I bevorzugt, in welcher

15

Y für einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel III steht;

l, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p und p* wie oben definiert sind;

20

E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine natürliche oder unnatürliche α -Aminosäure oder α -Iminosäure steht;

R¹ und R^{1*}

unabhängig voneinander stehen für

25

a₁) - Wasserstoff;

- Carboxyl,

- (C₁-C₁₆)-Alkyl, das gegebenenfalls einfach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 2 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe

30

- Hydroxy,

- (C₁-C₄)-Alkoxy,

- Carbamoyl,

- (C₁-C₈)-Alkanoyloxy,

- Carboxy,

- (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,

35

- F,

- Amino,

- (C₁-C₇)-Alkylamino,

- Di-(C₁-C₇)-Alkylamino,

- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,

40

- Benzyloxycarbonyl

- Benzyloxycarbonylamino,
- 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino,
- (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl,
- einen Rest CONR¹²R¹³ bzw. CONR^{12*}R^{13*},
- 5 - durch bis zu sechs Hydroxy oder
- durch bis zu vier (C₁-C₈)Alkanoyloxy substituiert ist;

- mono- oder bicyclisches (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl,
- 10 - (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl
wobei der Cycloalkylteil jeweils gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- F,
- 15 - Carboxy,
- Hydroxy,
- (C₁-C₇)-Alkoxy,
- (C₁-C₄)-Alkyl,
- (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl,
- 20 - Amino,
- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,
- Benzyloxycarbonylamino
- (C₁-C₄)-Alkylamino und
- Di-(C₁-C₄)-alkylamino
- 25 substituiert ist;

- (C₆-C₁₀)-Aryl.
- (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl, oder
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, worin der Arylteil
- 30 jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- F, Cl, Br,
- Hydroxy,
- Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,
- 35 - Carboxamido,
- Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,
- (C₁-C₄)-Alkoxy,
- (C₁-C₄)-Alkyl,

- 5 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl,
 - Amino,
 - (C₁-C₄)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - Carboxy,
 - Carbamoyl,
 - (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino
 substituiert ist;
- 10 - Het,
 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-(C₅-C₆)-cycloalkyl,
 - Het-thio-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Het-thio-(C₅-C₆)-cycloalkyl,
- 15 wobei Het jeweils für den Rest eines 5- bis
 6-gliedrigen monocyclischen oder 8- bis 10-gliedrigen
 bicyclischen Ringsystems steht, das aromatisch,
 teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann, das
 als Heteroelemente einen, zwei, drei oder vier
- 20 verschiedene Reste aus der Gruppe N, O, S, NO, SO,
 SO₂ enthalten kann, das mit 1 bis 4 Hydroxy
 substituiert sein kann und das gegebenenfalls wie
 bei (C₆-C₁₀)-Aryl unter a₁) definiert und/oder mit
 Oxo mono-, oder di-substituiert ist,
- 25 oder einen Rest NR¹²R¹³ bzw. NR^{12*}R^{13*} bedeutet oder,
- a₂) - einen Rest der Formel VIII beziehungsweise VIII* bedeuten
- 30 R^{1a} - W (VI¹I) R^{1a*} - W* (VIII*)
- worin R^{1a} und R^{1a*} wie R¹ bzw. R^{1*} unter a₁) definiert
 sind und W bzw. W* für -CO-, -O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-,
 -NHCO- oder-CH(OH)-, steht;
- 35 oder worin R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander zusammen mit
 R¹¹ bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen monocyclische,
 gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 5-8

Ringgliedern bilden, die außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten können, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;

- 5 a₃) - einen Glycosylrest, der wie oben definiert ist;

R² und R^{2*}

unabhängig voneinander

- b₁) - Wasserstoff,
 10 - Carboxy,
 - (C₁-C₁₀)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
 15 - Hydroxy,
 - (C₁-C₇)-Alkoxy,
 - (C₁-C₇)-Alkylthio,
 - (C₁-C₇)-Alkylsulfinyl,
 - (C₁-C₇)-Alkylsulfonyl,
 20 - (C₁-C₇)-Alkanoyloxy,
 - Carboxy,
 - (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,
 - Cl, Br,
 - Amino,
 25 - Amidino,
 - Guanidino,
 - N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
 - Carbamoyl,
 - (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonyl,
 30 - (C₁-C₅)-Alkoxycarbonylamino,
 - (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonylamino oder
 - 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino substituiert ist;
 - (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl,
 - (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
 35 - (C₆-C₁₄)-Aryl,

- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₃)-alkyl, wobei der Aryl-Teil jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
 - F, Cl, Br, I,
 - 5 - Hydroxy,
 - (C₁-C₇)-Alkoxy,
 - (C₁-C₇)-Alkyl,
 - (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl,
 - Amino und
 - 10 - Trifluormethyl substituiert ist; oder
- Het-(C₁-C₆)-alkyl, wobei Het für den Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig hydrierten Heteroaromaten, mit
15 mindestens 1 C-Atom, 1-4 N-Atomen und/oder 1-2 S-Atomen und/oder 1-2 O-Atomen als Ringglieder, der gegebenenfalls wie auf den Seiten 6/7 für den Arylteil beschrieben mono- oder disubstituiert ist, bedeuten; oder
- 20 b₂) zusammen mit R⁴ bzw. R^{4*} und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder Piperidin, die jeweils noch mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl annelliert sein können, bilden,
- 25 oder zusammen mit R³ bzw. R^{3*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigte Ringsysteme mit 3-8 Ringgliedern bilden;
- 30 R³ und R^{3*}
 unabhängig voneinander
 - Wasserstoff,
 - Methyl oder
 - Ethyl bedeuten;
- 35 R⁴ und R^{4*}
 unabhängig voneinander
 - Wasserstoff,
 - (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;

R^5 , R^{5*} und R^{5**} unabhängig voneinander wie auf Seite 9 definiert sind;

R^6 , R^{6*} und R^{6**}

- 5 unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten;

R^7

- 10
- Wasserstoff,
 - Hydroxy oder
 - (C_1 - C_4)-Alkyl bedeutet;

R^8 und R^{8*}

- 15 unabhängig voneinander
- Wasserstoff,
 - (C_1 - C_8)-Alkyl bedeuten oder zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder Piperidin, die jeweils
- 20 zusätzlich mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl annelliert sein können, bilden;

R^9 und R^{9*}

- unabhängig voneinander definiert sind wie R^2 bzw. R^{2*}
- 25 unter b_1), oder
- (C_1 - C_8)-Alkanoyloxy bedeutet oder zusammen mit R^{10} bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische, gesättigte oder teilweise ungesättigten Ringsysteme mit 5 bis 12 Ringgliedern
- 30 bilden;
- oder
- zusammen mit R^{11} bzw. R^{11*} und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12
- 35 Ringgliedern bilden, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;

R¹⁰ und R^{10*}

unabhängig voneinander

- Wasserstoff oder
- (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;

5

R¹¹ und R^{11*}

unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- Hydroxy,
- (C₁-C₄)-Alkanoyloxy oder
- (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;

10

R¹², R^{12*}, R¹³ und R^{13*}

unabhängig voneinander

15

- Wasserstoff,
- (C₁-C₈)-Alkyl, das durch
 - Amino,
 - (C₁-C₄)-Alkylamino,
 - Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
- Carboxy,
- Hydroxy oder
- (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,
- (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl, das wie bei R¹ bzw. R^{1*} beschrieben
- substituiert sein kann,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy-carbonyl,
- Het oder
- Het-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het wie bei R¹ bzw. R^{1*}
- beschrieben definiert ist,

20

25

30 wobei

in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch eine Gruppe bestehend aus -CH₂NR¹⁴-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -COO- oder auch durch eine Amidgruppe mit umgekehrter Polarität (-NHCO-);

35

R¹⁴ für

- Wasserstoff oder
- (C₁-C₄)-Alkyl steht;

5 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I in welcher

Y für einen Rest der Formel II oder einen Rest der Formel
 10 III steht;
 l, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o* wie oben definiert sind,
 p und p* für l stehen;

R¹ und R^{1*}
 15 unabhängig voneinander stehen für

- Wasserstoff,
- Carboxyl,
- (C₁-C₁₀)-Alkyl,
- 20 - (C₃-C₈)-Cycloalkyl
- (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₀)-alkyl
- Phenyl-(C₁-C₈)-alkyl, das wie auf den Seiten 19/20
 beschrieben im Phenylteil substituiert sein kann,
- gegebenenfalls geschütztes Mono- oder Di-Amino-(C₁-C₁₂)-
 25 alkyl oder Amino-(C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder
 Amino-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wie
- 2-Amino-3-phenyl-propyl
- Mono-, Di-, Tri-, Tetra-, Penta- oder Hexahydroxy-
 (C₁-C₁₀)-alkyl oder -alkanoyl,
- 30 - (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₁₆)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl,
- Mono-, Di-, Trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- 35 - Mono-, Di-, Trihydroxy-(C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
- Mono-, Di-, Tri- oder Tetra-(C₁-C₈)-alkanoyloxy-
 (C₁-C₁₀)-alkyl,

- (C₁-C₁₄)-Alkanoyl,
- gegebenenfalls geschütztes Amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl,
- Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₁-C₉)-Cycloalkylcarbonyl,
- 5 - Aminosubstituiertes (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl,
- Aminosubstituiertes (C₃-C₉)-Cycloalkylsulfonyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryloxy-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- gegebenenfalls durch Amino, Halogen, (C₁-C₇)-Alkyl,
- 10 (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl
substituiertes Benzoyl, Benzolsulfonyl oder (C₆-C₁₀)-
Aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl bzw. -sulfonyl,
- (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl,
- substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl, wie
- 15 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl,
- 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl oder
- 1,1-Dimethyl-2,2,2-trichlorethoxycarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,
- durch gegebenenfalls geschütztes Amino und Hydroxy
- 20 substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl,
- (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₁-C₁₀)-
Alkyl, wie
- 2-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
- 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
- 25
- Ketohehexosyl,
- Ketopentosyl,
- Desoxyhexoketosyl,
- Desoxypentoketosyl,
- 30 - Aldohehexosyl,
- Aldopentosyl,
- Desoxyhexoaldosyl,
- Desoxypentoaldosyl,
- 2-Amino-2-desoxyhexosyl,
- 35 - 2-Acetamido-2-desoxyhexosyl,
- Lactosyl oder
- Maltosyl wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose-

oder Furanose vorliegen können,

- Het-(C₁-C₆)-alkyl
- Het-carbonyl oder -sulfonyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl oder -sulfonyl,
- 5 - Het-mercapto-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl oder -sulfonyl,

wobei Het jeweils für

- Furyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzdioxolanyl, Pyrrolyl,
- 10 Imidazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl,
- Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl,
- Pyrrolidyl, Piperidyl, Piperazinyl, Morpholino,
- Thiomorpholino, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyryl,
- Tetrahydrothienyl, Indolyl, Chinolyl oder Isochinolyl,

15

wobei diese auch durch eine oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino und Oxido substituiert sein

20

R² und R^{2*}

unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- 25 - Carboxyl,
- (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch bis zu 2 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
- Hydroxy,
- (C₁-C₄)-Alkoxy,
- 30 - (C₁-C₄)-Alkylthio,
- (C₁-C₄)-Alkylsulfinyl,
- (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl,
- (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
- Carboxy,
- 35 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
- Amino,

- Amidino,
- Guanidino,
- N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino,
- Carbamoyl,
- 5 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₅)-Alkoxycarbonylamino,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkoxycarbonylamino substituiert
 ist oder
- (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl,
- 10 - (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₁-C₄)-Alkyl-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₃)-alkyl, wobei der Arylteil
 jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei gleiche
- 15 oder verschiedene Reste aus der Reihe
- F, Cl, Br,
- Hydroxy,
- (C₁-C₄)-Alkoxy,
- (C₁-C₄)-Alkyl,
- 20 - (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und
- Amino substituiert ist, oder
- Het-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Het wie bei R¹ bzw R^{1*}
 definiert ist, bedeutet,
- 25 R³ und R^{3*}
 unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;
- 30 R⁴ und R^{4*}
 unabhängig voneinander
- Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;
- 35 R⁵, R^{5*} und R^{5**}
 unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- Hydroxy,
- Amino oder
- Carboxy bedeuten;

5

 R^6 , R^{6*} und R^{6**}

unabhängig voneinander

- Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;

10

 R^7

- Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- Methyl bedeutet;

15

 R^8 und R^{8*}

unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeuten oder zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen ein 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder ein 2-Azabicyclooctan-Gerüst bilden;

20

 R^9 und R^{9*} unabhängig voneinander definiert sind wie R^2 bzw. R^{2*} auf den Seiten 27/28, definiert sind, oder

(C_1 - C_8)-Alkanoyloxy bedeuten oder zusammen mit R^{10} bzw. R^{10*} und den diese tragenden Atomen cyclische Ringsysteme mit 5 bis 7 Ringgliedern bilden;

30

oder zusammen mit R^{11} bzw. R^{11*} ein Thiochromansystem bilden, dessen Schwefelatom gegebenenfalls zum Sulfon oxidiert sein kann;

 R^{10} und R^{10*}

35

unabhängig voneinander

- Wasserstoff oder
- Methyl bedeuten;

R^{11} und R^{11*} wie auf Seite 24 definiert sind;

wobei

5 in den vorstehenden Verbindungen der Formel I eine oder
mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein
können wie auf Seite 24 definiert;

R^{14} für

- 10 - Wasserstoff oder
- Methyl steht;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

15 Ferner sind besonders bevorzugt Verbindungen der Formel I,
in welcher

R^1 und R^{1*}

unabhängig voneinander stehen für

- 20 a_1) - Wasserstoff,
- Carboxyl,
- (C_1-C_{16}) -Alkylsulfonyl, wie
- Methylsulfonyl,
- tert.-Butylsulfonyl,
- Isopropylsulfonyl oder
25 - Hexadecylsulfonyl,
- (C_1-C_8) -Alkylsulfinyl,
- (C_1-C_8) -Mono-, Di- oder Tri-Hydroxyalkylsulfonyl, wie
- 2-Hydroxyethylsulfonyl oder
- 2-Hydroxypropylsulfonyl,
30 - Hydroxy- (C_1-C_{10}) -alkanoyl, wie
- 2-Hydroxypropionyl,
- 3-Hydroxypropionyl,
- 3-Hydroxybutyryl oder
- 2-Hydroxy-3-methylbutyryl,
35 - Mono-, Di-, Tri- oder Tetra-Hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl, wie
- 1,2,3-Trihydroxypropyl,

- 1,2-Dihydroxyethyl oder
- Hydroxymethyl,
- (C₁-C₈)-Alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl, wie
- Acetoxymethyl,
- 5 - 1,2-Diacetoxyethyl,
- 1,2,3-Triacetoxypropyl,
- (C₁-C₁₄)-Alkanoyl, wie
- n-Decanoyl,
- Formyl,
- 10 - Acetyl,
- Propionyl,
- Pivaloyl,
- Isovaleryl,
- Isobutyryl oder
- 15 - Tetradecanoyl,
- Amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl, wie
- 3-Amino-3,3-dimethyl-propionyl,
- 4-Aminobutyryl,
- 5-Aminopentanoyl,
- 20 - 6-Aminohexanoyl,
- 12-Aminododecanoyl
- N-(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, wie
- 4-N-tert.-Butoxycarbonylamino-butyryl,
- 5-N-tert.-Butoxycarbonylamino-pentanoyl,
- 25 - 6-N-tert.-Butoxycarbonylamino-hexanoyl,
- Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, wie
- Dimethylaminoacetyl,
- (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl, wie
- Cyclopropylcarbonyl,
- 30 - Cyclobutylcarbonyl,
- Cyclopentylcarbonyl oder
- Cyclohexylcarbonyl,
- Amino-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl, wie
- 2-Aminocyclopropylcarbonyl
- 35 - 3-Aminocyclobutylcarbonyl,
- 3-Aminocyclopentylcarbonyl

- 4-Aminocyclohexylcarbonyl,
- Amino- (C₃-C₈)-Cycloalkylsulfonyl, wie
 - 3-Aminocyclopentylsulfonyl,
 - 4-Aminocyclohexylsulfonyl,
- 5 - Phenyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryl- (C₂-C₁₁)-alkanoyl, wie
 - 1-Naphthylacetyl,
 - Phenylacetyl,
 - Phenylpropanoyl oder
- 10 - Phenylbutanoyl,
- (C₆-C₁₀)-Aryloxy- (C₂-C₁₁)-alkanoyl, wie
 - 1-Naphthyloxycarbonyl oder
 - Phenyloxycarbonyl,
- gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₇)-Alkyl,
 - (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl
- 15 substituiertes Benzoyl oder -Benzolsulfonyl wie
 - 4-Chlorbenzoyl,
 - 4-Methylbenzoyl,
 - 2-Methoxycarbonylbenzoyl,
- 20 - 4-Methoxybenzoyl,
- Benzolsulfonyl,
- 4-Methylphenylsulfonyl,
- gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₇)-Alkyl,
 - (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl
- 25 substituiertes Benzylsulfonyl, Benzylsulfinyl oder
 - Benzylthio, wie
 - 4-Chlorbenzylsulfonyl,
 - Benzylsulfinyl,
 - 4-Chlorbenzylthio,
- 30 - Amino,
- (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino
- (C₁-C₁₂)-Alkanoyl, das durch Hydroxy, Amino und
 - gegebenenfalls durch Phenyl oder Cyclohexyl
- substituiert ist, wie
- 35 - 2-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
- gegebenenfalls geschütztes aminosubstituiertes
 - (C₆-C₁₀)-Aryl- oder (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl- (C₁-C₄)-alkyl
 - oder (C₁-C₈)-Alkyl, wie

- 2-Amino-3-phenyl-propyl oder
- N-tert.-Butoxycarbonyl-2-amino-3-phenyl-propyl,
- (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl, wie
 - Methoxycarbonyl,
 - 5 - Ethoxycarbonyl,
 - Isobutoxycarbonyl oder
 - tert.-Butoxycarbonyl,
 - substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl, wie
 - 2-(Trimethylsilyl)-ethoxycarbonyl,
 - 10 - 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl,
 - 1,1-Dimethyl-2,2,2-trichlorethoxycarbonyl,
 - (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, wie
 - Benzyloxycarbonyl,
 - 1- oder 2-Naphthylmethoxycarbonyl oder
 - 15 - 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
 - 1-Desoxyhexoketosyl oder 1-Desoxypentoketosyl, wie
 - 1-Desoxyfructos-1-yl, 1-Desoxysorbos-1-yl oder
 - 1-Desoxyribulos-1-yl
 - Hexosyl oder Pentosyl, wie
 - 20 - Mannosyl, Glucosyl oder Galactosyl,
 - Xylosyl, Ribosyl oder Arabinosyl,
 - 6-Desoxyhexosyl, wie
 - Rhamnosyl, Fucosyl oder Desoxyglucosyl,
 - Aminosuckerreste, wie
 - 25 - 2-Amino-2-desoxyglucosyl,
 - 2-Acetamido-2-desoxyglucosyl,
 - 2-Amino-2-desoxygalactosyl oder
 - 2-Acetamido-2-desoxygalactosyl,
 - Lactosyl
 - 30 - Maltosyl

wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose- oder der Furanose-Form vorliegen können,

 - Het wie
 - 35 - 2-Pyridyl,
 - 4-Pyridyl,
 - 2-(N-Oxidopyridyl) oder
 - 4-(N-Oxidopyridyl),

- Het-carbonyl oder Het-sulfonyl, wie
 - Piperidino-4-carbonyl,
 - Morpholino-4-carbonyl,
 - Pyrrolyl-2-carbonyl,
 - 5 - Pyridyl-3-carbonyl,
 - Chinolyl-2-carbonyl,
 - 4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-piperidylcarbonyl,
 - 4-Amino-1-piperidylcarbonyl,
 - 4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-piperidylsulfonyl,
 - 10 - 4-Amino-1-piperidylsulfonyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkyl, wie
 - 2-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkyl,
 - 3-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkyl,
 - 4-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkyl,
 - 15 - Het-(C₁-C₆)-alkanoyl oder Het-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl, wie
 - 2-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkanoyl,
 - 3-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkanoyl,
 - 4-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkanoyl,
 - 20 - 2-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl,
 - 3-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl,
 - 4-Pyridyl-(C₁-C₆)-alkylsulfonyl,
- Het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl, wie
 - 2-Pyridylthioacetyl,
 - 25 wobei Het jeweils steht für
 - Pyrrolyl,
 - Imidazolyl,
 - Pyridyl,
 - Pyrimidyl,
 - 30 - Pyrrolidyl,
 - Piperidyl,
 - Morpholino,
 - Chinolyl oder
 - Isochinolyl,
 - 35 wobei dieser auch durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiert sein kann;

R^2 und $R^{2'}$ unabhängig voneinander stehen für

- Wasserstoff,
- Carboxyl,
- Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl,
- 5 sec.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl,
- Cyclohexyl,
- Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl,
- 4-Methylcyclohexylmethyl,
- 1-Dekahydronaphthylmethyl, 2-Dekahydronaphthylmethyl,
- 10 - Phenyl,
- Benzyl,
- 2-Phenylethyl,
- 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
- 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
- 15 - 2,4,6-Trimethylbenzyl,
- 4-tert.-Butylbenzyl,
- 4-tert.-Butoxybenzyl
- 4-Hydroxybenzyl,
- 4-Methoxybenzyl,
- 20 - 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 3,4-Dihydroxybenzyl,
- 3,4-Dimethoxybenzyl,
- (Benzdioxolan-5-yl)methyl,
- 4-Chlorbenzyl,
- 25 - Hydroxymethyl,
- 1-Hydroxyethyl,
- 4-Pyridyl,
- 4-(N-Oxidopyridyl),
- 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl,
- 30 - 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl,
- 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl,
- Indol-2-yl-methyl, Indol-3-yl-methyl,
- (1-Methyl-imidazol-4-yl)methyl,
- 35 - Imidazol-4-yl-methyl, Imidazol-1-yl-methyl,
- 2-Thiazolylmethyl,
- 3-Pyrazolylmethyl,

- 4-Pyrimidylmethyl,
- 2-Benzo[b]thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl,
- 2-Furylmethyl,
- 2-(Methylthio)ethyl,
- 5 - 2-(Methylsulfinyl)ethyl,
- 2-(Methylsulfonyl)ethyl,

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^{10} und R^{10*}

Wasserstoff bedeuten;

10

R^5 und R^{5*}

unabhängig voneinander stehen für

- Wasserstoff
- Hydroxy oder
- 15 - Amino;

R^7 - Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- Methyl bedeutet;

20

R^8 und R^{8*}

unabhängig voneinander bedeuten

- Wasserstoff oder
- zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen
- 25 ein 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder
- 2-Azabicyclooctan-Gerüst bilden;

R^9 und R^{9*}

unabhängig voneinander

- 30 wie R^2 bzw. R^{2*} definiert sind oder
- Hydroxy,
- Acetoxy,
- tert.-Butoxymethyl,
- 3-Guanidinopropyl,
- 35 - Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl,
- Carboxymethyl, Carboxyethyl,
- Mercaptomethyl,

- (1-Mercapto-1-methyl)ethyl,
- Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl,
- 4-Aminobutyl,
- N,N-Dimethylamino,
- 5 - N,N'-Di-(benzyloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
- 2-Benzyloxycarbonylethyl, Benzyloxycarbonylmethyl,
- tert.-Butylsulfonylmethyl
- oder
- 4-Benzylcarbonylaminobutyl bedeuten;

10

R^{11} und R^{11*} unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- Acetoxy bedeuten;

15

wobei

in den vorstehenden Verbindungen dieser Erfindung eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch $-CH_2NR_{14}-$ oder $-CH(OH)CH_2-$;

20

R^{14} für

- Wasserstoff oder
- Methyl steht;

25

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I,

worin R^1 und R^{1*}

30

unabhängig voneinander stehen für

- a₁) - Wasserstoff,
- Carboxyl,
- (C₁-C₁₆)-Alkylsulfonyl, wie
- 35 - Methylsulfonyl,
- tert.-Butylsulfonyl,

- Isopropylsulfonyl oder
- Hexadecylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-Mono- oder Dihydroxyalkylsulfonyl, wie
 - 2-Hydroxyethylsulfonyl oder
- 5 - 2-Hydroxypropylsulfonyl,
- Mono-, Di- oder Trihydroxy-(C₁-C₃)-alkyl, wie
 - 1,2,3-Trihydroxypropyl,
 - 1,2-Dihydroxyethyl oder
 - Hydroxymethyl,
- 10 - (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, wie
 - Methoxycarbonyl,
 - Ethoxycarbonyl,
 - Isobutoxycarbonyl oder
 - tert.-Butoxycarbonyl,
- 15 - (C₁-C₁₄)-Alkanoyl, wie
 - Tetradecanoyl,
 - Amino-(C₁-C₁₂)-alkanoyl, wie
 - 12-Aminododecanoyl,
- 20 - (C₁-C₁₀)-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl, wie
 - 1- oder 2-Naphthyloxyacetyl,
 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, wie
 - Benzyloxycarbonyl oder
 - 1- oder 2-Naphthylmethoxycarbonyl
 - (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl, wie
- 25 - 1- oder 2- Naphthylacetyl,
- 9-Fluorenylmethoxycarbonyl,
- (C₁-C₄)-Alkanoyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, wie
 - Acetoxymethyl,
 - 1,2-Diacetoxyethyl,
- 30 - 1,2,3-Triacetoxypropyl,
- Phenyl
- gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, oder Methoxy substituiertes Benzolsulfonyl, wie
 - Benzolsulfonyl,
- 35 - 4-Methylphenylsulfonyl,
- gegebenenfalls durch Halogen, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl,

- oder Methoxy substituiertes Benzylsulfonyl, -sulfinyl
oder -thio, wie
- 4-Chlorbenzylsulfonyl,
 - Benzylsulfinyl oder
 - 5 - 4-Chlorbenzylthio,
 - Het, wie
 - 2- oder 4-Pyridyl oder
 - 2- oder 4-(N-Oxidopyridyl),
 - Het-sulfonyl, wie
 - 10 - 4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-piperidylsulfonyl oder
 - 4-Amino-1-piperidylsulfonyl,
 - Het-(C₁-C₄)-alkylsulfonyl, wie
 - 2-(4-Pyridyl)-ethylsulfonyl,
 - Het-(C₁-C₄)-alkanoyl, wie
 - 15 - 2-Pyridylacetyl,
 - 3-Pyridylacetyl,
 - 4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-piperidylcarbonyl,
 - 4-Amino-1-piperidylcarbonyl oder
 - 2-Chinolylcarbonyl,
 - 20 - Het-mercapto-(C₁-C₃)-alkylcarbonyl, wie
 - 2-Pyridylthioacetyl,
- wobei Het jeweils steht für
- Pyrrolyl,
 - 25 - Imidazolyl,
 - Pyridyl,
 - Pyrimidyl,
 - Pyrrolidyl,
 - Chinolyl,
 - 30 - Isochinolyl,
 - Piperidyl oder
 - Morpholino,
- wobei dieser Rest auch durch einen oder zwei
gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Methyl,
35 Amino und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino substituiert
sein kann,

- Amino- (C_3-C_6) -cycloalkylcarbonyl, wie
 - 2-Aminocyclopropylcarbonyl
 - 3-Aminocyclobutylcarbonyl,
 - 3-Aminocyclopentylcarbonyl
 - 5 - 4-Aminocyclohexylcarbonyl,
 - (C_1-C_8) -Alkanoyl, das durch Hydroxy und Amino und gegebenenfalls durch Phenyl oder Cyclohexyl substituiert ist, wie
 - 2-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
 - 10 - gegebenenfalls geschütztes aminosubstituiertes Phenyl- oder Cyclohexyl- (C_1-C_6) -alkyl, wie
 - 2-Amino-3-phenyl-propyl oder
 - N-tert.-Butoxycarbonyl-2-Amino-3-phenyl-propyl,
 - Amino,
 - 15 - (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino,
 - Benzyloxycarbonylamino,
 - 1-Desoxyhexoketosyl oder 1-Desoxypentoketosyl, wie
 - 1-Desoxyfructos-1-yl, 1-Desoxysorbos-1-yl oder
 - 20 - 1-Desoxyribulos-1-yl
 - Hexosyl oder Pentosyl, wie
 - Mannosyl, Glucosyl oder Galactosyl, oder
 - Xylosyl, Ribosyl oder Arabinosyl, wobei die verknüpften Zucker in der Pyranose- oder der
 - 25 Furanose-Form vorliegen können,
- R^2 und R^{2*} unabhängig voneinander stehen für
- Wasserstoff,
 - Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl,
 - 30 sec.-Butyl, Pentyl, Hexyl,
 - Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl,
 - 4-Methylcyclohexylmethyl,
 - Benzyl,
 - 2-Phenylethyl,
 - 35 - 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
 - 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,

- 2,4,6-Trimethylbenzyl,
- 4-tert.-Butylbenzyl,
- 4-Methoxybenzyl,
- 3,4-Dihydroxybenzyl,
- 5 - 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 3,4-Dimethoxybenzyl,
- 3,4-Methylenedioxybenzyl,
- 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl oder
- 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- 10 $R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^6, R^{6*}, R^7, R^{10}$ und R^{10*}
Wasserstoff bedeuten;
- R^5 und R^{5*}
- 15 unabhängig voneinander
 - Wasserstoff oder
 - Hydroxy bedeuten;
- R^8 und R^{8*} unabhängig voneinander wie auf Seite 36
- 20 definiert sind.
- R^9 und R^{9*}
- unabhängig voneinander wie R^9 bzw. R^{9*} auf Seite 36 definiert
sind;
- 25 R^{11} und R^{11*} unabhängig voneinander wie auf Seite 37
definiert sind.
- sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- 30 Ferner sind insbesondere bevorzugt Verbindungen der Formel I
in welcher
- Y für einen Rest der Formel III steht;
- 35 l 0 oder 1 bedeutet;
- m 1 bedeutet;

A, A*, D und D* wie oben definiert sind;

n, n*, o, o*, p und p* unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten;

5

E, E*, F, F*, G und G* unabhängig voneinander für eine Aminosäure aus der Reihe Val, Lys, Lys(Z), Phe, Chg, Ser, Asn, Gly, Ile, Tbg, Nva oder Npg bedeuten;

10

R¹ und R^{1*} unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- Carboxyl,
- Methylsulfonyl,
- tert.-Butylsulfonyl,

15

- tert.-Butoxycarbonyl,
- 2-Hydroxyethylsulfonyl,
- 1,2,3-Trihydroxypropyl,
- 1,2,3-Triacetoxypentyl,
- Benzyloxycarbonyl,

20

- 4-Methylphenylsulfonyl,
- 4-Chlorbenzylthio,
- Benzylsulfinyl,
- 4-Chlorbenzylsulfonyl,
- Hexadecylsulfonyl,

25

- 4-Amino-1-piperidyl-sulfonyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-sulfonyl,
- 4-Amino-1-piperidyl-carbonyl,
- N-tert.-butoxycarbonyl-4-amino-1-piperidyl-carbonyl,
- 2-Amino-3-phenyl-propyl,

30

- N-tert.-Butoxycarbonyl-2-amino-3-phenyl-propyl,
- 2-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl,
- Desoxyfructos-1-yl,
- Mannofurancsyl,
- 4-Aminocyclohexylcarbonyl,

35

- 2-Chinolylcarbonyl,
- 1-Naphthylacetyl,

- 1-Naphthyloxyacetyl,
- 1-(4-Pyridyl)-ethylsulfonyl,
- 12-Aminododecanoyl,
- 4-(N-Oxidopyridyl),
- 5 - 4-Pyridyl,
- Tetradecanoyl,
- 2-Pyridylacetyl,
- 4-Pyridylthio-acetyl,
- Phenyl,
- 10 - Amino oder
- tert,-Butoxycarbonylamino bedeuten;

R^2 und R^{2*} unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- 15 - 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- Isopropyl,
- Isobutyl,
- n-Pentyl,
- Benzyl,
- 20 - 3,4-Methylenedioxybenzyl,
- 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 4-tert.-Butylbenzyl,
- 2-Phenylethyl oder
- Cyclohexylmethyl bedeuten;

25

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^7 , R^{10} und R^{10*}

- Wasserstoff
- bedeuten;

30 R^5 und R^{5*} unabhängig voneinander

- Wasserstoff oder
- Hydroxy bedeuten;

R^8 und R^{8*}

- 35 - Wasserstoff bedeuten, oder zusammen mit R^9 bzw. R^{9*} und den diese tragenden Atomen ein 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-3,4-diyl-System bilden;

R^9 und R^{9*} unabhängig voneinander

- Wasserstoff,
- Hydroxy,
- Acetoxy,
- 5 - n-Propyl,
- Isopropyl,
- Isobutyl,
- Aminomethyl,
- 4-Aminobutyl,
- 10 - Hydroxymethyl,
- tert.-Butoxymethyl,
- Aminocarbonylmethyl,
- 2-Benzylloxycarbonyl-ethyl,
- 4-Benzylloxycarbonylamino-butyl,
- 15 - N,N^o-Di-(benzylloxycarbonyl)-guanidino-propyl,
- Cyclohexyl,
- Cyclohexylmethyl,
- Benzyl,
- 2-Phenyl-ethyl
- 20 - 4-Hydroxy-benzyl,
- 4-Methoxy-benzyl,
- 4-tert.-Butoxy-benzyl,
- 1-Naphthylmethyl
- 2-Thienylmethyl,
- 25 - 1-Imidazolyl-methyl,
- 3-Indolyl-methyl,
- 4-Pyridylmethyl
- 4(N-Oxidopyridyl)methyl
- 2-Methylthio-ethyl,
- 30 - 2-Methylsulfonyl-ethyl
- tert.-Butylsulfonyl-methyl oder
- 2-Carboxyl-ethyl bedeuten;

R^{11} und R^{11*} unabhängig voneinander

- 35 - Wasserstoff,
- Hydroxy oder
- Acetoxy bedeuten;

wobei in den vorstehenden Verbindungen eine oder mehrere Amidgruppen (-CONH-) der Hauptkette ersetzt sein können durch -CH₂NH- oder -CH(OH)CH₂-;

5 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Ebenfalls ganz bevorzugt genannt seien Verbindungen der Formel I worin

10 $l = 0$;

$m = 1$;

$n + o + p = 1$;

15 D und D* für einen Rest der Formel VI bzw. VI* stehen

R¹ und R^{1*}

- (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl, das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Resten aus der Reihe

20 - Hydroxy,

- Amino oder

- Carboxy substituiert sein kann;

bedeuten;

25 R² und R^{2*} unabhängig voneinander

- Wasserstoff,

- Carboxyl,

- Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Hexyl,

30 - Cyclohexyl,

- Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl,

- 4-Methylcyclohexylmethyl,

- 1-Dekahydronaphthylmethyl, 2-Dekahydronaphthylmethyl,

- Phenyl,

35 - Benzyl,

- 2-Phenylethyl,

- 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl,
- 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl,
- 2,4,6-Trimethylbenzyl,
- 4-tert.-Butylbenzyl,
- 5 - 4-tert.-Butoxybenzyl
- 4-Hydroxybenzyl,
- 4-Methoxybenzyl,
- 2,4-Dimethoxybenzyl,
- 3,4-Dihydroxybenzyl,
- 10 - 3,4-Dimethoxybenzyl,
- (Benzdioxolan-4-yl)methyl,
- 4-Chlorbenzyl,
- Hydroxymethyl,
- 1-Hydroxyethyl,
- 15 - 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl,
- 2-(4-Pyridyl)ethyl,
- 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl,
- 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl,
- Indol-2-yl-methyl, Indol-3-yl-methyl,
- 20 - (1-Methyl-imidazol-4-yl)methyl,
- Imidazol-4-yl-methyl, Imidazol-1-yl-methyl,
- 2-Thiazolylmethyl,
- 3-Pyrazolylmethyl,
- 4-Pyrimidylmethyl,
- 25 - 2-Benzo[b]thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl,
- 2-Furylmethyl,
- 2-(Methylthio)ethyl,
- 2-(Methylsulfinyl)ethyl oder
- 2-(Methylsulfonyl)ethyl bedeuten;
- 30
- $R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^6, R^{6*}, R^{11}$ und R^{11*}
- Wasserstoff bedeuten;
- R^5 und R^{5*}
- 35 - Hydroxy bedeuten;
- R^9 und R^{9*}
- wie R^9 bzw. R^{9*} auf Seite 44 definiert sind;

sowie Verbindungen der Formel I, worin

$$l = 0;$$

$$m = 1;$$

5

$$n + o + p = 1;$$

D und D* für einen Rest der Formel VII bzw. VII* stehen

10 R^1 und R^{1*}

einen Hexosyl- oder Pentosylrest bzw. einen 1-Desoxyhexoketosyl oder 1-Desoxypentoketosyl-Rest, der wie oben definiert ist, bedeuten;

15 R^2 und R^{2*}

- Wasserstoff,
- (C_1-C_8) -Alkyl,
- (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl oder
- (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkyl, die je mit bis zu 3 gleichen
20 oder verschiedenen Resten aus (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein können,
bedeuten;

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^6 , R^{6*} , R^{11} und R^{11*}

25 - Wasserstoff bedeuten;

R^5 und R^{5*}

- Hydroxy bedeuten;

30 R^9 und R^{9*}

wie R^9 bzw. R^{9*} auf Seite 44 definiert sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), das
35 dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Fragment mit endständiger Carboxylgruppe oder dessen reaktives Derivat mit einem entsprechenden Fragment mit freier Aminogruppe kuppelt, gegebenenfalls zum Schutz weiterer funktioneller

Gruppen (eine) temporär eingeführte Schutzgruppe(n) abspaltet und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ihr physiologisch verträgliches Salz überführt.

- 5 Fragmente einer Verbindung der Formel (I) mit einer endständigen Carboxylgruppe besitzen z.B. die nachstehenden Formeln:

	D - OH	(VIII)
10	D - E - OH	(IX)
	D - F - OH	(X)
	D - G - OH	(XI)
	D - E - F - OH	(XII)
	D - E - G - OH	(XIII)
15	D - F - G - OH	(XIV)
	D - E - F - G - OH	(XIVa)

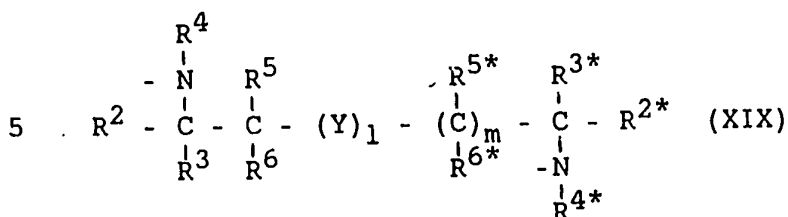
Entsprechendes gilt für die analogen, mit einem Stern versehenen Reste.

20

Fragmente einer Verbindung der Formel (I) mit einer endständigen Aminogruppe besitzen z.B. die nachstehenden Formeln:

25	H - Z - H	(XV)
	H - G - Z - G* - H	(XVI)
	H - F - Z - F* - H	(XVIa)
	H - E - Z - E* - H	(XVIb)
30	H - F - G - Z - G* - F* - H	(XVII)
	H - E - G - Z - G* - E* - H	(XVIIa)
	H - E - F - Z - F* - E* - H	(XVIIb)
35	H - E - F - G - Z - G* - F* - E* - H	(XVIII)

wobei Z für einen Rest der Formel (XIX) steht:



Im Falle nicht symmetrischer Zielmoleküle können auch andere Fragmente außer denen der Formeln XV bis XVIII, die eventuell an einer endständigen Aminogruppe geschützt sind, zum Einsatz kommen.

Methoden, die zur Herstellung einer Amidbindung geeignet sind, werden z.B. in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/2; Bodanszky et al., Peptide Synthesis. 2nd ed. (Wiley & Sons, New York 1976) oder Gross, Meienhofer, The Peptides: Analysis, synthesis, biology (Academic Press, New York 1979) beschrieben. Vorzugsweise werden die folgenden Methoden herangezogen:

Aktivestermethode mit N-Hydroxy-succinimid, 1-Hydroxybenzotriazol oder 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin als Alkoholkomponente, Kupplung mit einem Carbodiimid wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder mit n-Propanphosphonsäureanhydrid (PPA) und die Gemischt-Anhydrid-Methode mit Pivaloylchlorid oder Chlorameisensäureethylester oder -isobutylester, oder Kupplung mit Phosphonium-Reagenzien, wie Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino-phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) oder Uronium-Reagenzien, wie 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborat (TBTU).

Fragmente der Formel (VIII) bzw. (VIII*), sofern sie unter

a) Formel (V) bzw. (V*) fallen, werden nach den allgemeinen Methoden zur Herstellung von Aminosäuren synthetisiert;

- b) Formel (VI) bzw (VI*) fallen, werden z. B. ausgehend von den entsprechenden Aminosäuren synthetisiert, wobei deren Chiralitätszentrum erhalten bleibt. Diazotierung bei -20°C bis 50°C in verd. Mineralsäuren führt zu
- 5 α -Bromcarbonsäuren oder über die Milchsäuren zu α -Trifluormethansulfonyloxy-Carbonsäuren die mit einem R^1 und R^{11} bzw. R^{1*} und R^{11*} tragenden Nucleophil umgesetzt werden können, oder werden z. B. ausgehend von
- 10 Malonestern hergestellt, deren Alkylierung mono- oder disubstituierte Malonester liefert, die nach Verseifung durch Decarboxylierung in die gewünschten Derivate überführt werden.
- c) Formel (VII) bzw. (VII*) fallen werden ausgehend von den
- 15 entsprechenden α -Aminosäuren synthetisiert, wobei deren Chiralitätszentrum erhalten bleibt. Diazotierung bei -20°C bis 50°C in verdünnten Mineralsäuren führt zu Milchsäuren, die mit einem R^1 bzw. R^{1*} tragenden Elektrophil umgesetzt werden können.
- 20
- Fragmente der Formeln (IX), (X), (XI), (XII) und (XIII), (XIV) und (XIVa) werden nach den allgemeinen, bekannten Methoden zur Herstellung von Aminosäuren und Peptiden synthetisiert.
- 25
- Fragmente der Formel (XV) werden ausgehend von optisch aktiven α -Aminosäuren oder Zuckern bzw. deren Abkömmlingen dargestellt. Zum Beispiel werden zur Herstellung von
- 30 Fragmenten mit $m=1$, $l=0$, $R^5 = R^{5*} = OH$ und $R^6 = R^{6*} = H$ die Aminosäuren in bekannter Art und Weise in N-geschützte Aminosäurealdehyde überführt (B. Castro et al. Synthesis 1983, 676) und reduktiv mit geeigneten Metallen, Metallsalzen oder auch elektrochemisch zu N-geschützten Diaminodiolen umgesetzt. Die N-geschützten Aldehyde werden
- 35 dazu z.B. in Tetrahydrofuran gelöst und bei -30°C bis 60°C, vorzugsweise -10°C bis 30°C, durch Zusatz einer Lösung von Samarium-(II)-jodid in Tetrahydrofuran in die N-geschützten Diaminodiol-Verbindungen überführt.

Abspaltung der Schutzgruppen liefert die Verbindungen der Formel (XV). Man erhält Diastereomerengemische bezüglich der OH-tragenden Zentren, die in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation und/oder durch Chromatographie getrennt werden.

Bei Synthese aus Zucker(-derivate)n bleiben die Chiralitätszentren des Ausgangsmaterials erhalten oder werden invertiert. OH-Gruppen, die erhalten bleiben sollen, werden in geeigneter Weise geschützt, die anderen werden durch Umsatz mit z.B. einem Sulfonsäurechlorid oder nach Mitsunobu (Synthesis (1981), 1-28) aktiviert und können durch Nucleophile ausgetauscht werden. Die gewünschten Produkte fallen hier in stereochemisch einheitlicher Form an.

Ausgehend z.B. von D-Mannit werden die Hydroxygruppen des Polyols in Position 3 und 4 durch Behandeln mit Aceton/Schwefelsäure und anschließend mit wäßriger Essigsäure als Acetonid geschützt. Durch Umsatz der beiden endständigen OH-Gruppen mit p-Toluolsulfonsäurechlorid/Pyridin und Behandlung mit Kaliumkarbonat in Methanol erhält man das 1,2R-5R,6-Diepox-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol (Y. Le Merrer et al., Tetrahedron Lett. 26, (1985) 319-322). Behandlung des Diepoxids mit Cupraten in z.B. Tetrahydrofuran führt zur Öffnung der Epoxide und Einführung von Substituenten in Position 1 und 6. Nach Aktivierung der Hydroxygruppen in Position 2 und 5 durch Reaktion mit z.B. einem Sulfonsäurechlorid werden beide durch Umsatz mit einem Azid ausgetauscht. Reduktion der beiden Azidgruppen durch z.B. katalytische Hydrierung und Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppe mit HCl/Methanol liefert die Verbindungen des Restes (XV).

Fragmente der Formel (XV) mit $m=1$, $l=1$ und $Y=$ Rest der Formel III werden derart erhalten, daß N-geschützte Aminosäurealdehyde (s.o.) unter reduktiven Bedingungen (z.B. NaBH_3CN) mit einem geeigneten Amin umgesetzt werden.

Dabei werden die Aldehyde in z.B. Methanol gelöst und mit z.B. Ammoniumacetat und z.B. Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel umgesetzt. Anschließende Abspaltung der Schutzgruppen liefert den gewünschten Baustein.

5

Fragmente der Formel XV mit $m=0$, $l=0$, $R^5=OH$, $R^6=H$ werden derart erhalten, daß geeignete Nitroverbindungen mit Basen wie z.B. Tetramethylguanidin deprotoniert und an N-geschützte Aminosäurealdehyde (s.o.) addiert werden.

10

Reduktion der Nitrogruppe mit z.B. Raney-Nickel und Schutzgruppen-Abspaltung liefert die Verbindungen der Formel (XV) als Diastereomere, die, wie oben beschrieben getrennt werden.

15

Die Fragmente der Formeln XVI, XVIa, XVIb, XVII, XVIIa, XVIIb und XVIII werden nach allgemein bekannten Methoden zur Herstellung von Aminosäuren und Peptiden synthetisiert.

20

In den Verbindungen der Formel I können eine oder mehrere Amidgruppen durch $-CH_2NR^{14}-$, $-CH_2S-$, $-CH_2O-$, OCH_2- , $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ (cis und trans), $-COCH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2SO-$, $-CH_2SO_2-$, $-COO-$, $-P(O)(OR^{15})CH_2-$, $-P(O)(OR^{15})_2NH-$ oder $-NH-CO-$ ersetzt sein.

25

Peptidanalogue dieser Art können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, die beispielsweise folgenden Literaturstellen entnommen werden können:

30

A.F. Spatola in "Chemistry and Biochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins" 1983 (B. Weinstein et al. eds.)

Marcel Dekker, New York, S. 267 (Reviewartikel);

J.S. Morley, Trends Pharm Sci. (1980) S. 463-468

(Reviewartikel);

D. Hudson et al., Int. J. Pept. Prot. Res. (1979), 14,

35

177-185 ($-CH_2NH-$, $-CH_2CH_2-$);

A.F. Spatola et al., Life Sci. (1986), 38, 1243-1249

($-CH_2-S-$);

- M.M. Hann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1982) 307-314
(-CH=CH-, cis und trans);
J.K. Whitesell et al., Chirality 1, (1989) 89-91
(-CH=CH-trans)
- 5 R.G. Almquist et al., J. Med. Chem. (1980), 23, 1392-1398
(-COCH₂-);
C. Jennings-White et al., Tetrahedron Lett. (1982) 23, 2533
(-COCH₂-);
M. Szelke et al., EP-A 45665 (1982), CA: 97: 39405
- 10 (-CH(OH)CH₂-);
M.W. Holladay et al., Tetrahedron Lett. (1983) 24, 4401-4404
(-CH(OH)CH₂-);
V.J. Hruby, Life Sci. (1982), 31, 189-199 (-CH₂-S-);
N.E. Jacobsen, P.A. Barlett, J. Am. Chem. Soc. (1981) 103,
15 654-657 (-P(O)(OR)NH-).

Die zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
erforderlichen Vor- und Nachoperationen wie Einführung und
Abspaltung von Schutzgruppen sind literaturbekannt und sind

20 z.B. in T.W. Greene "Protective Groups in Organic
Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981) beschrieben.
Salze von Verbindungen der Formel I mit salzbildenden
Gruppen werden in an sich bekannter Weise hergestellt,
indem man z.B. eine Verbindung der Formel I mit einer

25 basischen Gruppe mit einer stöchiometrischen Menge einer
geeigneten Säure oder Verbindungen der Formel I mit einer
sauren Gruppe mit einer stöchiometrischen Menge einer
geeigneten Base umsetzt. Stereoisomerengemische,
insbesondere Diastereomerengemische, die gegebenenfalls bei

30 der Synthese von Verbindungen der Formel I anfallen, können
in an sich bekannter Weise durch fraktionierte
Kristallisation oder durch Chromatographie getrennt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) weisen

35 enzymhemmende Eigenschaften auf. Insbesondere hemmen sie
die Wirkung retroviraler Aspartylproteasen wie die der
HIV-Protease. Ihre enzyminhibitorische Wirkung, die im
milli- bis subnanomolaren Bereich liegt, kann wie folgt
bestimmt werden.

Testprinzip:

Als Substrat der HIV-Protease diente bisher unter anderen das Heptapeptid: H-Ser-Phe-Asn-Phe-Pro-Gln-Ile-OH (P.L. Darke et al., Biophys. Res. Commun. 156 (1988) 297-303). Die HIV-Protease spaltet das Substrat dabei zwischen dem zweiten Phe und Pro.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Substitution von Prolin durch 5-Oxaprolin in dieser Sequenz zu einem Substrat führt, das wesentlich schneller von der HIV-Protease gespalten werden kann und damit eine schnellere Analyse mit geringerem Enzymbedarf erlaubt.

Allgemeine Vorschrift für die Austestung von Inhibitoren der HIV-Proteasen:**a) Herstellung der Substratlösung:**

2 mg H-Ser-Phe-Asn-Phe-Opr-Gln-Ile-OH (H-Opr-OH = 5-Oxaprolin) werden in 1 ml MGTE15-Puffer gelöst (evtl. Anwendung von Ultraschall) und anschließend über einen Sterilfilter (0,45 µm) filtriert.

b) Herstellung der Inhibitorlösung:

Vom Inhibitor werden das 2,5-fache der gewünschten Molarität je ml Lösung eingewogen und mit DMSO (10% des Endvolumens) gelöst. Man verdünnt mit MGTE15-Puffer bis zum Endvolumen und filtriert über Sterilfilter (0,45 µm).

c) Herstellung der Proteaselösung:

5 µl der HIV-Proteaselösung werden nach Bedarf mit MGTE25-Puffer verdünnt.

d) Testdurchführung:

Man pipettiert je 10 µl der Substratlösung in Reagenzgläser (16x100) mit Schraubdeckel. Zum Blindversuch

werden 10 µl MGTE15-Puffer, der 10 % DMSO enthält,
pipettiert. Die übrigen Reagenzgläser werden mit je 10 µl
der Inhibitorlösungen versetzt. Man inkubiert 5-10 Minuten
bei 37°C und gibt dann zu jeder Probe 5 µl der
5 Proteaselösung. Nach 2 Stunden Reaktion bei 37°C werden von
jeder Probe 10 oder 20 µl (je nach Empfindlichkeit des
HPLC-Gerätes) abpipettiert, in Mikrovials gefüllt und mit
120 µl des HPLC-Laufmittels verdünnt.

10 e) Bedingungen für die HPLC-Analyse:

Laufmittelsystem: 80% 0,1 M Phosphorsäure pH 2,5

20% (w/w) Acetonitril

Säule: Merck ®LICHROSORB RP18 (5 µm) 250x4

15 Fluß: 1ml/min

Temperatur der Säule: 42°C

Detektorparameter: 215 nm, 0,08 AUF, 18,2°C

Analysenzeit: 11 Minuten

Retentionszeit des Substrates: 8,1 Minuten

20 Retentionszeit des N-terminalen Tetrapeptids: 3,9 Minuten

f) Benötigte Lösungsmittel:

1) MGTE15-Puffer:

25 20 mM Morpholinoethansulfonsäure (MES)

15 % (w/v) Glycerin

0,1% (v/v) Triton X 100

5 mM EDTA

0,5 M NaCl

30 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF)

2) MGTE25-Puffer:

Zusammensetzung ähnlich wie beim MGTE15-Puffer mit
folgender Abweichung:

35 25 % (w/v) Glycerin,

zusätzlich 1 mM Dithiothreitol (DTT)

- In einen Erlenmeyerkolben wiegt man MES, EDTA, NaCl, DTT und PMSF ein, löst in wenig Wasser und stellt auf pH 6 ein. In einen Meßkolben wiegt man die entsprechende Menge Glycerin ein und pipettiert 8 Triton X 100 dazu. Man
 5 überführt die wäßrige Lösung in den Meßkolben und füllt mit Wasser auf.

3) HPLC-Laufmittel:

- 10 Man stellt sich aus ortho-Phosphorsäure (FLUKA puriss. p.a.) eine 0,1 M Lösung her. Mit Triethylamin (FLUKA puriss. p.a.) wird diese Lösung genau auf pH 2,5 eingestellt. Das Gewicht der Lösung wird bestimmt und die
 15 entsprechende Menge Acetonitril (Abzug!) zugewogen. Gut durchmischen und ca. 5 Minuten mit Helium 5,0 entgasen.

g) Auswertung:

- 20 Unter den hier gewählten Bedingungen trennen sich die Heptapeptide von dem bei der enzymatischen Spaltung entstehenden N-terminalen Tetrapeptid. Der %-Gehalt des Tetrapeptid-peaks in Bezug auf Summe Tetrapeptid + Heptapeptid entspricht der Spaltrate. Die nachfolgenden
 25 IC₅₀-Werte geben an, bei welcher Inhibitorkonzentration die Spaltrate halbiert ist.

	Bsp. Nr.	IC ₅₀	Bsp. Nr.	IC ₅₀
	1	10 nM	18	1,2 nM
30	5	3,6 µM	19	0,7 nM
	6	8,8 nM	21	220 nM
	7	18 nM	25	18 µM
	8	30 µM	28	3 µM
	10	17 nM	30	30 nM
35	11	0,8 nM	33	20 µM
	13	1,3 nM	39	1,3 nM
	14	1,0 nM	40	13 nM
	15	400 nM	43	1,0 nM
	16	0,85 nM	45	1,5 µM
	17	0,85 nM	48	80 µM

Bsp. Nr.	IC ₅₀	Bsp. Nr.	IC ₅₀
49	1,2 nM	104	24 nM
50	45 nM	105	19 nM
51	0,8 nM	106	85 nM
52	3,2 nM	107	8,5 nM
53	4,0 nM	108	280 nM
54	260 nM	109	5,0 nM
55	1,3 nM	110	1,0 nM
58	49 nM	113	40 nM
59	47 nM	115	2,2 μM
61	400 nM	116	1,7 nM
63	6,5 nM	117	19 nM
65	1,8 nM	118	1,2 nM
72	30 nM	119	10 μM
74	1,7 nM	120	2,0 nM
75	19 nM	121	22 nM
76	0,29 nM	123	32 nM
77	9,2 nM	124	11 nM
78	1,8 nM	125	0,75 nM
80	28 nM	127	46 nM
82	9 nM	131	40 μM
83	10 nM	132	20 μm
84	110 nM	142	140 nM
85	1,9 nM	143	2,2 nM
86	2,2 nM	145	95 nM
87	1,6 nM	146	100 nM
88	1 μM	148	36 nM
89	1,8 nM	149	360 nM
90	2,2 nM	150	95 nM
91	1,3 nM	151	4 nM
93	22 nM	152	1 nM
94	6,5 nM	154	1 nM
95	380 nM	155	10 nM
97	36 nM	156	30 nM
98	1 μM		
99	15 nM		
100	400 nM		
101	1,4 nM		
102	38 nM		

- Das Zielpeptid wurde mit einem Peptid-Synthesizer Modell 430 A der Fa. Applied Biosystems unter Verwendung der Fmoc-Methode an einem mit Fmoc-Ile-OH veresterten p-Benzoyloxybenzylalkohol-Harz der Fa. Novabiochem (Beladung ca. 0,5 mmol/g Harz) stufenweise aufgebaut. Es wurde 1 g des Harzes eingesetzt und die Synthese mit Hilfe eines für die Fmoc-Methode modifizierten Synthese-Programmes durchgeführt.
- Man verwendet folgende Aminosäure-Derivate: Fmoc-Gln-OH, Fmoc-Opr-OH, Fmoc-Phe-OObt, Fmoc-Asn-OH und Fmoc-Ser(tBu)-OObt. Zur Synthese von Fmoc-Opr-OH wurde H-Opr-OtBu nach der Methode von Vasella et al. (J.C.S. Chem. Comm. 1981, 97-98) synthetisiert und mit Fmoc-OSu in Dioxan/Wasser (1:1) in Gegenwart von NaHCO_3 umgesetzt. Die anschließende Spaltung des tert.-Butylesters mit Trifluoressigsäure liefert Fmoc-Opr-OH.
- In die Cartridges des Synthesizers wurden jeweils 1 mmol der Aminosäurederivate mit freier Carboxylgruppe zusammen mit 0,95 mmol HOOBt eingewogen. Die Voraktivierung dieser Aminosäuren erfolgte direkt in den Cartridges durch Lösen in 4 ml DMF und Zugabe von 2 ml einer 0,55 molaren Lösung von Diisopropylcarbodiimid in DMF. Die HOOBt-Ester der anderen Aminosäuren wurden in 6 ml NMP gelöst und dann ebenso wie die in situ voraktivierten Aminosäuren an das vorher mit 20 % Piperidin in DMF entblockierte Harz gekuppelt. Nach beendeter Synthese wurde das Peptid unter gleichzeitiger Entfernung der Seitenkettenschutzgruppen mit Trifluoressigsäure unter Verwendung von Thioanisol und Ethandithiol als Kationenfänger vom Harz abgespalten. Der nach Abziehen der Trifluoressigsäure erhaltene Rückstand wurde mehrfach mit Essigester digeriert und zentrifugiert.
- Der verbliebene Rückstand wurde an einem alkylierten Dextrangel mit 10 %iger Essigsäure chromatographiert. Die das reine Peptid enthaltende Fraktion wurde vereinigt und gefrieretrocknet.

Massenspektrum (FAB): 854 ($M+H^+$)

Aminosäureanalyse Asp: 0,98; Ser: 0,80; Glu: 1,00; Ile: 1,05;
Phe: 2,10; NH_3 : 1,76.

- 5 Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Heilmittel und pharmazeutische Präparate, die diese Verbindung enthalten. Bevorzugt ist die Anwendung bei Primaten, insbesondere beim Menschen.
- 10 Pharmazeutische Präparate enthalten eine wirksame Menge des Wirkstoffs der Formel I zusammen mit einem anorganischem oder organischen pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoff. Die Anwendung kann intranasal, intravenös, subkutan oder peroral erfolgen.
- 15 Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Körpergewicht, Alter und von der Applikationsart ab.

- Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden
- 20 Erfindung werden in an sich bekannten Lösungs-, Misch-, Granulier- oder Dragierverfahren hergestellt.

- Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Zusatzstoffen wie
- 25 Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Stechkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige, alkoholische oder ölige
- 30 Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose, Magnesiumstearyl-fumarat oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder
- 35 Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl und Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspensionen oder Emulsionen gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Ebenfalls möglich ist der Einsatz von injizierbaren Retardzubereitungen. Als Arzneiformen können z.B. ölige Kristallsuspensionen, Mikrokapseln, Rods oder Implantate verwendet werden, wobei die letzteren aus gewebeverträglichen Polymeren, insbesondere bioabbaubaren Polymeren, wie z.B. auf der Basis von Polymilchsäure-Polyglykolsäure-Copolymeren oder Humanalbumin sein können.

20

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

Chg	Cyclohexylglycyl
Boc	tert.-Butyloxycarbonyl
d	Dublett
25 DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
30 DMSO	Dimethylsulfoxid
EDAC	1-(3-Dimethylamino-propyl)-3-ethyl-carbodiimid Hydrochlorid
EE	Essigsäureethylester
FAB	Fast atom bombardment
35 HOBT	Hydroxybenzotriazol
i. Vac.	im Vakuum
m	Multipllett
M	Molekularpeak

	NEM	N-Ethylmorpholin
	Npg	Neopentylglycyl
	MS	Massenspektrum
	PPA	n-Propylphosphonsäureanhydrid
5	RT	Raumtemperatur
	s	Singulett
	Schmp.	Schmelzpunkt
	t	Triplett
	Tbg	tert.-Butylglycyl
10	TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborat
	THF	Tetrahydrofuran
	Thia	2-Thienylalanyl
	Z	Benzyloxycarbonyl

15

Die sonstigen für Aminosäuren verwendeten Abkürzungen entsprechen dem in der Peptidchemie üblichen Drei-Buchstaben-Code (wie er z.B. in Eur. J. Biochem. 138, (1984), 9-37 beschrieben ist). Falls nicht ausdrücklich anders angegeben, handelt es sich immer um eine Aminosäure der L-Konfiguration.

25

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne daß diese darauf beschränkt wäre.

Beispiel 1

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-
2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

5

100 mg N,N'-Bis-(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-
3R,4R-diol-dihydrochlorid wurden zusammen mit 111 mg
N-tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalanin, 0,57 ml NEM und 60 mg
HOBt in 1,5 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 85 mg EDAC bei
10 0°C rührte man weiter 1 h bei 0°C, dann über Nacht bei RT.
Das Lösungsmittel wurde i. Vac. abrotiert, der Rückstand in
EE aufgenommen und mit gesättigter KHCO₃-, 10 %iger
KHSO₄-Lösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase
wurde mit wasserfreiem NaSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der
15 Rückstand wurde aus Ethanol-Wasser umkristallisiert.
Die Ausbeute betrug 92 mg.

MS (FAB): 993 (M+H)⁺, 975, 893, 793

20 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,72 (d, 6H, 6H); 0,75 (d, 6H,
6H); 1,29 (s, 18H); 1,86 (m, 2H); 2,60-2,96 (m, 8H); 3,30
(m, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,68 (m, 2H); 7,03 (d,
9Hz, 2H); 7,05-7,30 (m, 22H); 7,53 (d, 9Hz, 2H).

25 Beispiel 2

N,N'-Bis-(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-
diol-dihydrochlorid

30 220 mg N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-
diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol
wurden in 10 ml einer ca. 3N Lösung von HCl in
Dioxan/Methanol 1/1 für 1 h bei RT gerührt. Man entfernte
die flüchtigen Bestandteile der Lösung i. Vac. und
35 trocknete im Hochvakuum. Die Substanz wurde ohne weitere

Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 184 mg

MS (FAB): 499 (M+H)⁺, 481, 463

5

Beispiel 2a

N,N-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol

10

136 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol wurden mit 0,54 ml NEM und 260 mg N-tert.-Butoxycarbonyl-L-valin in 2 ml trockenen EE gelöst. Bei -10°C wurde 0,97 ml einer 50 %igen PPA-Lösung in EE zugesetzt. Man rührte 1 h bei 0°C, dann über Nacht bei RT. Die Lösung wurde mit EE verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-, 10 %iger KHSO₄-Lösung und Wasser extrahiert. Man trocknete die organische Phase über wasserfreiem MgSO₄, engte ein und reinigte den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 97/3). Man erhielt als Ausbeute: 230 mg

15

20

MS (FAB): 739 (M+H)⁺, 681, 639, 569, 539

25

Beispiel 2b

2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol

30

2,3 g 2S,5S-Diazido-1,6-diphenyl-1,6-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit ca. 0,2 g Palladium auf Kohle (10 %ig) für 2 h unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, nach Einengung der Lösung wurde der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 99/1). Ausbeute: 1,33 g

35

MS (FAB): 341 (M+H)⁺

NMR (270 MHz; DMSO $\langle D_6 \rangle$): 1,29 (m, 4H); 1,37 (s, 6H); 2,71 (dd, 12Hz, 5Hz, 2H); 2,87 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,95 (s, 2H); 7,12-7,33 (m, 10H)

5 Beispiel 2c

2S,5S-Diazido-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol

- 10 8,5 g 2R,5R-Di-(4-nitrophenylsulfonyloxy)-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3S,4S-diol wurden in 300 ml DMF gelöst und mit ca. 9,2 g NaN_3 und 6,3 g 18-Krone-6 für 4 h auf 50°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde überwiegend i. Vac. abrotiert, der Rückstand in Ether aufgenommen und mit
- 15 wäßriger NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Nach Waschen mit Wasser wurde getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Toluol/n-Heptan 2/5 bis 2/3) chromatographiert. Man erhielt als Ausbeute: 2,37 g

- 20 NMR (270 MHz, DMSO $\langle D_6 \rangle$): 1,48 (s, 6H); 2,92-3,12 (m, 4H); 3,74 (dd, 10Hz, 5Hz, 2H); 4,15 (s, 2H); 7,21-7,39 (m, 10H)

Beispiel 2d

- 25 2R,5R-Di-(4-nitrophenylsulfonyloxy)-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3S,4S-diol

- 5,6 g 2R,5R-Dihydroxy-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol wurden zusammen mit 7,9 g DMAP in 300 ml
- 30 Chloroform gelöst. Man gab bei RT 14,5 g p-Nitrobenzolsulfonylchlorid hinzu und rührte 3 h bei 50°C. Man versetzte mit Methylenchlorid und extrahierte die Lösung mit Bicarbonat-, KHSO_4 - und NaCl -Lösung. Nach Trocknung der organischen Phase wurde eingeeengt.
- 35 Ausbeute: 11,8 g

MS (FAB): 713 (M+H)⁺, 697, 510

NMR (270 MHz, DMSO $\langle D_6 \rangle$): 1,42 (s, 6H); 2,87 (dd, 15Hz, 9Hz, 2H); 3,11 (dd, 15Hz, 3Hz, 2H); 4,41 (s, 2H); 5,07 (dm, 9Hz, 2H); 6,95-7,11 (m, 10H); 7,73 (d, 9Hz, 4H); 8,18 (d, 9Hz, 4H)

5

Beispiel 2e

2R,5R-Dihydroxy-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol

10

Unter Argon wurden 1,12 g 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R-4R-diol (Y. Le Merrer, A. Dureault, C. Gravier, D. Languin und J.C. Depezay Tetrahedron Lett., 26 (1985), 319-322) bei -78°C zu einer Lösung von 36 mmol $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CuLi}$ in 60 ml trockenem Ether gegeben. Man entfernte das Kältebad und ließ unter Rühren auf RT erwärmen. Die Mischung wurde mit 250 ml EE versetzt und 3x mit einer Mischung aus 25 %igem Ammoniak und Ammoniumchlorid extrahiert. Die EE-Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel (Dichlormethan/EE 97/3 bis 90/10) gereinigt. Man erhielt als Ausbeute: 1,86 g

15

20

MS (FAB): 343 $(\text{M}+\text{H})^+$, 327, 285, 267

25

NMR (270 MHz, DMSO $\langle D_6 \rangle$): 1,39 (s, 6H); 2,58 (dd, 13Hz, 9Hz, 2H), 3,43 (dd, 13Hz, 3Hz, 2H); 3,68 (m, 2H), 3,83 (m, 2H); 5,05 (d, 6Hz, 2H); 7,14-7,32 (m, 10H)

30

Beispiele 3-5

3) N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

4) N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

35

5) N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

- 17 g tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalaninal wurden in 500 ml trockenem THF gelöst und unter Argon auf 0°C gekühlt. Man gab über ca. 20 min 1 l 0,1 molare SmI_2 -Lösung in THF hinzu und rührte für 30 min bei RT nach. Mit 0,1 N wäßriger HCl wurde auf pH 1-2 angesäuert. Man verdünnte mit EE, trennte die organische Phase ab und extrahierte diese mit 0,1 N HCl, 2x mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und 2x mit Wasser. Nach Trocknung über MgSO_4 wurde eingeengt und über Kieselgel chromatographiert (EE/Petrolether 1/2).
- Die Fraktion, die das 3R,4R-Isomer enthielt, wurde aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.
- Aus der Fraktion, die das 3S,4S- und das 3R,4S-Isomer enthielt, konnte das 3S,4S-Isomer durch Kristallisation aus Dichlormethan/Isopropylether/Heptan gewonnen werden. Die Mutterlauge wurde zur Erlangung des 3R,4S-Isomeren an RP18-Kieselgel chromatographiert (Acetonitril/Wasser 4/6).
- Ausbeuten: 1,61 g 3R,4R-Isomer
1,00 g 3S,4S-Isomer
0,71 g 3R,4S-Isomer
- Rf-Werte: Kieselgel, EE/Hexan 1/2
0,18 3R,4R-Isomer
0,41 3S,4S-Isomer
0,39 3R,4S-Isomer
- MS (FAB): 501 $(\text{M}+\text{H})^+$, 401, 345, 327, 301 3R,4R-Isomer
501 $(\text{M}+\text{H})^+$, 401, 345, 327, 301 3S,4S-Isomer
501 $(\text{M}+\text{H})^+$, 401, 345, 327 3R,4S-Isomer

¹H-NMR (270 MHz, DMSO $\langle D_6 \rangle$):

	3R,4R- Isomer	3S,4S- Isomer	3R,4S- Isomer
5			
N-H	6,16; (d; 2H)	6,60 (d, 2H)	6,31 (d, 1H) 6,28 (d, 1H)
O-H	4,43 (m, 2H)	4,57 (d, 7Hz, 2H)	4,62 (d, 4Hz, 1H) 4,94 (d, 6Hz, 1H)
H ³ , H ⁴	4,12 (m, 2H)	3,71 (m, 2H)	3,91-4,12 (m, 2H)
H ² , H ⁵	3,24 (m, 2H)	3,42 (m, 2H)	3,27-3,46 (m, 2H)
10 CH ₂	2,54-2,80 (m, 2H)	3,04 (dd, 14Hz, 4Hz, 1H) 2,63 (dd, 14Hz, 9Hz, 1H)	2,62-2,83 (m, 2H)
C(CH ₃) ₃	1,30 (s, 18H)	1,30 (s, 18H)	1,32 (s, 9H) 1,24 (s, 9H)
15 Ar-H	7,08-7,27 (m, 10H)	7,11-7,29 (m, 10H)	7,08-7,32 (m, 10H)

Die Zuordnung der absoluten Stereochemie ergibt sich beim 3R,4S-Isomeren aus dem doppelten Signalsatz, die
 20 Unterscheidung zwischen dem 3R,4R- und dem 3S,4S-Isomeren durch Vergleich mit synthetischem Referenzmaterial ausgehend von D-Mannit (s. Beispiel 3.1). Auswertung von Kopplungskonstanten nach Abspaltung der
 tert.-Butoxycarbonyl-Gruppen und Überführung der Isomere
 25 mit Phosgen in doppelte 2-Oxazolidinonsysteme ergab damit konsistente Ergebnisse.

Beispiel 3.1

30 Zuordnung der absoluten Stereochemie der Isomere aus Beispielen 3-5

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S-5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

35

140 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-3,4-O-isopropyliden-hexan-3R,4R-diol wurden in einer Mischung aus 5 ml 1N HCl in Methanol und 5 ml 5N HCl in Dioxan gelöst und 4 h bei RT

gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden i. Vac.
entfernt. Man trocknete den Rückstand im Hochvakuum und
setzte das erhaltene 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-
3R,4R-diol-dihydrochlorid (MS (FAB): 301 (M+H)⁺ der freien
5 Base) direkt in die nächste Reaktion ein.

45 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-
dihydrochlorid wurden in 5 ml trockenem Dichlormethan
gelöst und zusammen mit 40 µl Triethylamin und 75 mg
10 Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester 3 h bei RT gerührt. Man
verdünnte mit Dichlormethan und extrahierte mit KHSO₄-,
NaHCO₃ und NaCl-Lösung. Nach Trocknung über wasserfreiem
Na₂SO₄ wurde eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel
gereinigt (Acetonitril/DCM 1/8).
15 Ausbeute: 23 mg

MS (FAB) 501 (M+H)⁺, 401, 345, 327, 301

Die Verbindung war identisch mit dem polarsten Isomer aus
20 den Beispielen 3-5.

Beispiel 6

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-
25 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

38 mg N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-
diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol wurden für 30 min mit
5N HCl in Dioxan behandelt. Die flüchtigen Bestandteile
30 wurden i. Vac. entfernt, der Rückstand getrocknet. Das so
erhaltene N,N'-Bis-(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-
hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid wurde mit 40 mg
tert.-Butyloxycarbonylphenylalanin, 22 mg HOBt und 51 mg
TBTU in 1 ml trockenem DMF gelöst. Man setzte 60 µl
35 Ethyldiisopropylamin hinzu und rührte 15 min bei RT. Das
DMF wurde abrotiert, der Rückstand in EE aufgenommen und
mit KHSO₄-, NaHCO₃-Lösung und Wasser extrahiert. Nach

Trocknung über MgSO_4 konzentrierte man auf, wobei die Substanz auskristallisierte. Man filtrierte den Niederschlag ab, wusch mit Ether und erhielt so eine Ausbeute von: 30 mg

5

MS (FAB): 1015 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 993 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 893, 793

10 NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,79 (m, 12H); 1,28 (s, 18H); 1,85 (m, 2H); 2,68-2,82 (m, 4H); 2,85-3,03 (m, 4H), 3,37 (m, 2H); 4,00-4,13 (m, 4H); 4,21 (m, 2H); 4,66 (d, 7Hz, 2H); 7,03 (d, 7Hz, 2H); 7,05-7,34 (m, 20H); 7,62 (d, 7Hz, 2H); 7,68 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 7

15

$\text{N,N}'$ -Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

20

Synthese analog zu Beispiel 6 aus $\text{N,N}'$ -Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

MS (FAB): 1015 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 993 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 893, 793

25

NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,68-0,85 (m, 12H); 1,28 (s, 9H); 1,30 (s, 9H); 1,75-2,03 (m, 2H); ca. 2,5-3,30 (m, 8H); ca. 3,3-3,51 (m, 2H); 4,05-4,30 (m, 5H); 4,43 (m, 1H); 4,74 (d, 4Hz, 1H); 5,32 (d, 7Hz, 1H); 6,93-7,35 (m, 22H); 7,61 (d, 8Hz, 1H); 7,67 (d, 7Hz, 1H); 7,85 (d, 8Hz, 1H); 7,92 (d, 7Hz, 1H)

30

Beispiel 8

35

$\text{N,N}'$ -Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

164 mg $\text{N,N}'$ -Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol wurden 1,5 h bei RT mit 10 ml 5N

HCl in Dioxan behandelt. Die flüchtigen Bestandteile entfernte man i. Vac., den Rückstand trocknete man. Das so erhaltene 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid wurde zusammen mit 178 mg

- 5 tert.-Butoxycarbonyl-L-valin und 0,56 ml NEM in 15 ml trockenem DMF gelöst. Bei -5°C gab man 0,53 ml einer 50 %igen Lösung von PPA in EE hinzu, rührte 1 h bei 0°C und über Nacht bei RT. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rückstand in EE aufgenommen und mit Wasser, NaHCO₃-,
10 KHSO₄-Lösung und Wasser extrahiert. Nach Trocknung über wasserfreiem Na₂SO₄, engte man i. Vac. ein. Beim Behandeln des Rückstandes mit Diethylether kristallisierte das Produkt aus. Es wurde aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 59 mg

15

MS (FAB): 699 (M+H)⁺, 599, 499

Beispiel 9

- 20 N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

Synthese analog zu Beispiel 8 aus N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

25

MS (FAB): 699 (M+H)⁺, 599, 499

Beispiel 10

- 30 N,N'-Bis-(L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-tetrahydrochlorid

Synthese analog Beispiel 2 aus Beispiel 11

35

MS (FAB, LiI): 761 (M+Li)⁺, 755 (M+H)⁺, 737

Beispiel 11

N,N'-Bis-(N α -<tert.-butoxycarbonyl>-L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

5

36 mg N,N'-Bis-(<N ω -Benzyloxycarbonyl-N α -tert.-butoxycarbonyl>-L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol (Synthese analog Beispiel 1 aus N ω -Benzyloxycarbonyl-N α -tert.-butoxycarbonyl-L-lysin und
10 N,N'-Bis-(L-Valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid) wurden mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator in Methanol hydriert. Der pH-Wert wurde dabei mit einer Lösung von HCl in Methanol auf etwa 3-4 gehalten. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengung
15 erhielt man 26 mg Produkt.

MS (FAB, LiI): 961 (M+Li)⁺

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,75 (d, 5Hz, 6H); 0,78 (d, 5Hz, 6H); ca. 1,13-1,60 (m, ca. 12H); 1,38 (s, 18H); 1,88 (m, 2H); ca. 2,50-2,68 (M, 2H); 2,72-2,94 (m, 6H); 3,72 (m, 2H); 4,22 (m, 2H); 4,37 (m, 2H); 4,41-4,55 (m, 4H); 4,72 (m, 2H); 6,76 (m, 2H); 7,05-7,23 (m, 16H); 7,66 (d, 8Hz, 2H); 8,15 (d, 9Hz, 2H)

25

Beispiel 12

N,N'-Bis-(N α -<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl>-L-lysyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

30

Synthese analog zu Beispiel 11.

MS (FAB): 1051 (M+H)⁺, 951

35

Beispiel 13

N,N'-Bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

57 mg N,N'-Bis-(L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid, 95 mg (2S-(1,1-Dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionsäure (J. Med. Chem. 31, 1839, (1988), 41 mg HOBt und 96 mg TBTU wurden in 1 ml trockenem DMF gelöst. Bei RT gab man 0,11 ml N-Ethyl-diisopropylamin hinzu und rührte für 1 h. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rückstand mit 30 ml EE aufgenommen und mit Bisulfat-, Bicarbonatlösung und Wasser extrahiert. Nach Trocknung über Na₂SO₄ engte man ein und reinigte die Substanz durch Chromatographie an Kieselgel (DCM/Methanol 97/3). Man erhielt als Ausbeute: 31 mg

MS (FAB): 1153 (M+Na)⁺, 1131 (M+H)⁺, 716

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,69 (d, 7Hz, 6H); 0,76 (d, 7Hz, 6H); 1,10 (s, 18H); 1,86 (m, 2H); 2,63-2,87 (m, 6H); 3,08 (m, 2H); ca. 3,25-3,44 (m, ca. 2H); 3,52-3,63 (m, 2H); 4,08 (m, 2H); 7,32 (d, 8Hz, 2H); 7,38-7,48 (m, 4H); 7,47-7,62 (m, 4H); 7,81 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,12-8,25 (m, 4H)

Beispiel 14

N,N'-Bis-(L-seryl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16

MS (FAB, LiI): 973 (M+Li)⁺, 967 (M+H)⁺

Beispiel 15

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-(O-tert.-butyl-seryl)-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

52 mg N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid wurden zusammen mit 18 mg HOBt, 15,3 µl NEM und 35 mg O-tert.-Butyl-N-tert.-butoxycarbonyl-L-serin in 1 ml trockenem DMF gelöst und bei 0°C mit 25,3 mg EDAC versetzt. Man rührte 1h bei 0°C, über Nacht bei RT. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rückstand in EE aufgenommen und mit Bisulfat-, Bicarbonatlösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt als Ausbeute: 28 mg

MS (FAB): 1301 (M+Na)⁺, 1279 (M+H)⁺, 1261, 1179, 1079,

15 NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,78 (d, 7Hz; 6H), 0,81 (d, 7Hz; 6H), 1,06 (s; 18H), 1,38 (s, 18H), 1,82 (m; 2H), 2,61-2,98 (m, 8H), ca. 3,15-3,45 (m, ca. 6H), 3,92 (m; 2H), 4,11 (dd, 8Hz, 6Hz; 2H), 4,47 (m; 2H), 4,63 (m; 4H), 6,58 (d, 8Hz; 2H), 7,04-7,25 (m; 20H), 7,46 (d, 9Hz; 2H), 7,77 (d, 8Hz; 2H), 7,83 (d, 8Hz; 2H).

Beispiel 16

25 N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

100 mg N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol (Beispiel 1) wurden mit einer Mischung aus 2 ml 5N HCl in Dioxan und 1 ml HCl in Methanol für 30 min bei RT behandelt. Man entfernte die flüchtigen Bestandteile i.Vac., wusch den Rückstand mit Ether und trocknete die Substanz im Hochvakuum. Ausbeute: 59 mg

35 MS (FAB): 793 (M+H)⁺, 775,

Beispiel 17

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

5

Synthese analog zu Beispiel 16

MS (FAB): 793 (M+H)⁺, 775

10 **Beispiel 18**

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol-dihydrochlorid

15

Synthese analog zu Beispiel 16

MS (FAB): 793 (M+H)⁺, 775

Beispiel 19

20

N,N'-Bis-(L-seryl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 14

25

MS (FAB): 967 (M+H)⁺

Beispiel 2030

N,N'-Bis-(L-seryl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 14

35

MS (FAB): 967 (M+H)⁺

Beispiel 21

Bis- (N- (L-phenylalanyl-L-valyl)-2S-amino-3-phenylpropyl)-amin-
tri-hydrochlorid

5

Synthese analog zu Beispiel 16 aus Beispiel 22

MS (FAB): 776 (M+H)⁺

10

Beispiel 22

Bis- (N- (tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S-
amino-3-phenylpropyl)-amin

15

Synthese analog Beispiel 6 aus Beispiel 23

MS (FAB, LiI): 982 (M+Li)⁺, 976 (M+H)⁺

20

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,81 (m, 12H); 1,29 (s, 18H);
1,89 (m, 2H); ca. 2,45-2,98 (m, ca. 12H); 3,97 (m, 2H);
4,05-4,25 (m, 4H); 7,03 (d, 9Hz, 2H); 7,10-7,31 (m, 20H);
7,65 (d, 8Hz, 2H); 7,84 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 23

25

Bis- (N- (L-valyl)-2S-amino-3-phenylpropyl)-amin-tri-
hydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16 aus Beispiel 24

30

MS (FAB): 482 (M+H)⁺

Beispiel 24

35

Bis- (N- (tert.-butoxycarbonyl-L-valyl)-2S-amino-3-
phenylpropyl)-amin

Synthese analog Beispiel 16 aus Beispiel 25

MS (FAB): 682 (M+H)⁺

5 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,73 (d, 6Hz, 6H); 0,77 (d, 6Hz, 6H); 1,38 (s, 18H); 1,65 (m, 1H); 1,82 (m, 2H); 2,42-ca. 2,53 (m, ca. 4H); 2,64 (dd, 14Hz, 8Hz, 2H); 2,84 (dd, 14Hz, 6,Hz, 2H); 3,68 (m, 2H); 3,93 (m, 2H); 6,50 (d, 9Hz, 2H); 7,12-7,28 (m, 10H); 7,62 (d, 8Hz, 2H)

10

Beispiel 25

Bis-(N-tert.-butoxycarbonyl-2S-amino-3-phenylpropyl)-amin-hydrochlorid

15

9,6 tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalaninal wurden zusammen mit 30,5 NH₄OAc und 1,7 g NaBH₃CN in 300 ml Methanol gelöst und 6h bei RT gerührt. Mit konzentrierter HCl wurde auf pH < 2 angesäuert. Dabei fällt das Produkt aus. Man digeriert mit Diethylether und Wasser, trocknete im Hochvakuum und erhielt als Ausbeute 3,1 g.

20

MS (FAB): 484 (M+H)⁺, 428, 372,

25 NMR (270 MHz; DMSO<D₆>): 1,33 (s, 18H), 2,55-2,90 (m; 8H), 3,82 (m; 2H), 6,75 (m; 2H), 7,12-7,325 (m; 10H).

Beispiel 26

30 N,N'-Bis-(5S-amino-4S-hydroxy-7-methyl-octanoyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

35 MS (FAB): 643 (M+H)⁺, 625,

NMR (270 MHz; DMSO- d_6): 0,92 (m; 12H), 1,43 (m; 4H), 1,60 (m; 4H), 1,74 (m; 2H), 2,15 (m, 2H), 2,26 (m; 2H), 2,72 (dd, 14Hz, 11Hz; 2H), 2,93 (m; 2H), 3,12 (dm; 2H), 3,44 (m; 4H), 4,03 (m; 2H), ca. 4,85 (m; ca. 4H), 7,13-7,38 (m; 20H),
 5 7,82 (m; 6H), 8,13 (d, 9Hz; 2H).

Beispiel 26a

10 N,N'-Bis-(N-tert.-butoxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-4S-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)oxy-octanoyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

88,5 mg N,N'-Bis-(tert.-butyloxycarbonyl-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol) wurden für 30 min bei RT mit 2 ml
 15 5N HCl in Dioxan behandelt. Man entfernte die flüchtigen Bestandteile i. Vac. und trocknete den Rückstand im Hochvakuum. Das erhaltene 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,5S-diol-dihydrochlorid wurde mit 211 mg
 20 N-tert.-Butyloxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-4S-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-oxy-octansäure, (Synthese aus (5S)-5-(1S)-1-(N-Boc-amino)-3-methylbutyl>dihydrofuran-2(3H)-on (A.H. Fray et al, J. Org. Chem. 51 (1986), 4828-4833) analog der Darstellung von 5-(t-Boc-amino)-4-(tert.-butyldimethylsilyl)-oxy>-6-(phenylmethyl)-hexanoic Acid
 25 (B.E. Evans et al., J. Org. Chem. 50, (1985), 4615-4625)), 72 mg HOBt und 28,5 μ l NEM in 5 ml trockenem DMF gelöst. Bei 0°C wurden 101 mg EDAC zugesetzt. Die Lösung wurde 1h bei 0°C gerührt, dann über Nacht bei RT. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rückstand in EE aufgenommen und mit
 30 KHSO₄-, NaHCO₃- und NaCl-Lösung extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase wurde aufkonzentriert und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (DCM/Acetonitril 5/1).
 Ausbeute: 129 mg

35

MS (FAB): 1093 (M+H)⁺, 1071 (M+H)⁺, 971, 871,

5 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,02 (s; 6H), 0,08 (s; 6H), 0,77-0,93 (m; 30H), ca. 1,1-1,4 (m; ca. 6H), 1,45-1,63 (m; 4H), 1,91 (m; 2H), 2,02-2,16 (m; 2H), 2,67 (dd, 11Hz, 14Hz; 2H), 3,36 (m; 2H), 3,42-3,56 (m; 4H), 3,95 (m; 2H), 4,81 (d, 6Hz; 2H), 6,44 (d, 8 Hz; 2H), 7,08-7,30 (m; 10H), 7,79 (d, 9Hz; 1H).

Beispiel 27

10 N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octan-4R,5R-diol

Synthese analog zu Beispiel 6 aus 3S,6S-diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octan-4R,5R-diol-tetrahydrochlorid

15

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,85 (d, 6Hz, 12H); 1,20 (s, 18 H); 1,66 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); ca. 2,48 (m, 4H); 2,74 (m, 2H); 2,98 (m, 2H); ca. 3,31 (m, 2H); 4,08 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 4,30 (m, 2H); 4,68 (m, 2H); 7,01 (d, 8Hz, 2H); 20 7,10-7,30 (m, 14 H); 7,62 (d, 8Hz, 2H); 7,74 (d, 8Hz, 2H); 8,43 (d, 4,8 Hz, 4H)

MS (FAB): 1023 (M+H)⁺, 923, 823

25 Beispiel 27a

3S,6S-diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octan-4R,5R-diol-tetrahydrochlorid

30 Synthese analog Beispiel 2, 2b, 2c und 2e ausgehend von 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol und 4-Picolylolithium

35 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 1,87-2,20 (m, 4H); 3,10 (m, 4H); 3,29 (m, 2H); 3,84 (d, 6Hz, 2H); ca. 3,3-4,5 (br, ca. 4H); 8,07 (d, 7Hz, 4H); 8,18 (m, 6H); 8,88 (d, 7Hz, 4H)

MS FAB: 331 (M+H)⁺

Beispiel 28

N,N'-Bis(2S-<2S-amino-3-phenyl-propyl>-amino-3-methyl-
butanoyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-
5 tetrahydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 765 (M+H)⁺
10

Beispiel 29

N,N'-Bis-(2S-<2S-tert.-butoxycarbonylamino-3-phenyl-propyl>-
amino-3-methyl-butanoyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-
15 3S,4S-diol

Von 50 mg N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-
diphenyl-hexan-3S,5S-diol wurden analog Beispiel 8 die
Schutzgruppen entfernt. Das resultierende 2S,5S-Diamino-
20 1,6-diphenyl-hexan-3S,5S-diol-dihydrochlorid wurde mit
70 mg 2S-(2S-tert.-Butoxycarbonylamino-3-phenyl-propyl)-
amino-3-methyl-butansäure (Synthese durch reduktive
Kupplung von tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalaninal und
L-Valinmethylester-hydrochlorid mit NaBH₃CN <R.F. Borch et
25 al., J. Am. Chem. Soc., 93 (1971), 2897-2904> gefolgt von
üblicher Methylester-Spaltung), 41 mg HOBt und 12,6 µg NEM
in 5 ml trockenem DMF gelöst. Bei 0°C, wurden 57 mg EDAC
zugesezt. Man rührte 1 h bei 0°C, über Nacht bei RT. Das
DMF wurde i. Vac. entfernt, der Rückstand in DCM
30 aufgenommen und mit KHSO₄-, NaHCO₃- und NaCl-Lösung
gewaschen. Nach Trocknung und Einengung vertrieb man den
Rückstand mit Diethylether.
Ausbeute: 33 mg

35 MS (FAB): 965 (M+H)⁺, 865, 765

NMR (270 MHz; DMSO $\langle D_6 \rangle$): 0,74 (d, 7Hz, 6H); 0,78 (d, 6Hz, 6H); 1,33 (s, 18H); 1,63 (m, 2H); 1,94-2,16 (m, 4H); ca. 2,5 (m, ca. 4H); 2,64 (m, 2H); 2,81 (dd, 14Hz, 5Hz, 2H); 3,13 (dm, 14Hz, 2H); 3,42 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 4,10 (m, 2H); 4,90 (m, 2H); 6,58 (d, 9Hz, 2H); 7,05-7,30 (m, 20H); 7,85 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 30

10 N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

15 MS (FAB): 793 (M+H)⁺

Beispiel 31

20 N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

25 MS (FAB): 793 (M+H)⁺

Beispiel 32

30 N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 793 (M+H)⁺

35 Beispiel 33

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 993 (M+H)⁺, 893, 793

5 NMR (270 MHz, DMSO d_6): 0,48 (d, 7Hz, 6H); 0,54 (d, 6Hz, 6H); 1,25 (s, 18H); 1,70 (m, 2H); 2,60 (t, 13Hz, 2H); 2,74 (dd, 14Hz, 11Hz, 2H); 2,96 (dd, 13Hz, 4Hz, 2H); 3,13 (dm, 14Hz, 2H); 3,39 (m, 2H); 4,02-4,25 (m, 6H); 4,88 (d, 4Hz, 2H); 7,02 (d, 9Hz, 2H); 7,07-7,33 (m, 20H); 7,60 (d, 9Hz, 2H); 8,24 (d, 9Hz, 2H);

10

Beispiel 34

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-
15 2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 993 (M+H)⁺, 893, 793

20

Beispiel 35

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-
25 2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 993 (M+H)⁺, 893, 793

30 Beispiele 36-38

- 36) N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol
- 37) N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol
- 35 38) N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4S-diol

Synthese analog den Beispielen 3-5 aus tert.-Butoxycarbonyl-D-phenylalaninal. Die MS und NMR-Daten entsprechen denen ihrer Enantiomeren aus den Beispielen 3-5.

5 **Beispiel 39**

N,N'-Bis-(L-(1-naphthyl)alanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

10 **Synthese analog Beispiel 16**

MS (FAB, LiI): 899 (M+Li)⁺, 893 (M+H)⁺, 875

Beispiel 40

15

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-(1-naphthyl)alanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

20

MS (FAB): 1093 (M+H)⁺, 993

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,76 (m, 12H); 1,23 (s, 18H);
1,89 (m, 2H); 2,60-2,87 (m, 4H); 3,12 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H);
25 ca. 3,33 (m, 2H); 3,52 (dm, 4Hz, 2H); 4,16-4,35 (m, 4H);
4,44 (m, 2H); 4,70 (s, 2H); 7,00-7,27 (m, 12H); 7,37-7,44
(m, 4H); 7,46-7,68 (m, 8H); 7,79 (m, 2H); 7,92 (d, 8Hz,
2H); 8,13 (d, 8Hz, 2H)

30 **Beispiel 41**

N,N'-Bis-[(2-(2-Hydroxyethyl-sulfonylmethyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

35

Synthese analog Beispiel 13

MS (FAB): 1007 (M+H)⁺

Beispiel 42

N,N'-Bis-[L-phenylalanyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

5

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 805 (M+H)⁺, 787

10 **Beispiel 43**

N,N'-Bis-[L-phenylalanyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

15 **Synthese analog Beispiel 16**

MS (FAB): 805 (M+H)⁺, 787

Beispiel 44

20

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

25

MS (FAB): 1005 (M+H)⁺, 987 905, 805

Beispiel 45

30 N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

35 MS (FAB): 1005 (M+H)⁺, 987, 905, 805

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,86 (m, 12H); 0,99-1,67 (m, ca. 24H); 1,28 (s, 18H); 1,74 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 2,75 (dd,

14Hz, 11Hz, 2H); 2,96 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 3,23 (m, 2H);
3,89 (m, 2H); 4,13-4,25 (m, 2H); 4,42 (d, 5Hz, 2H); 7,02
(d, 8Hz, 2H); 7,13-7,32 (m, 10H); 7,69-7,81 (m, 4H)

5 **Beispiel 46**

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-
dicyclohexyl-hexan-3S,4S-diol

- 10 200 mg N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-
diphenyl-hexan-3S,4S-diol wurden in 25 ml Eisessig gelöst
und mit 100 mg Platindioxid als Katalysator für 18 h bei
60°C und 120 bar hydriert. Nach Abfiltrieren des
Katalysators wurde das Lösungsmittel i. Vac. entfernt und
15 der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.
Ausbeute: 150 mg

MS (FAB): 535 (M+Na)⁺, 513 (M+H)⁺, 413

- 20 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,75 (m, 2H); 0,94 (m, 2H);
1,03-1,32 (m, 10H); 1,38 (s, 18H); 1,44 (m, 2H); 1,50-1,73
(m, 8H); 1,80 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 3,53 (m, 2H), 4,28 (d,
6Hz, 2H); 6,48 (d, 9Hz, 2H)

25 **Beispiel 47**

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-
dicyclohexyl-hexan-3R,4R-diol

- 30 Synthese analog Beispiel 46

MS (FAB): 513 (M+H)⁺, 413

- 35 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,65-0,96 (m, 4H); 1,03-1,28 (m,
10H); 1,30-1,45 (m, 20H); 1,54-1,70 (m, 8H); 1,82 (m, 2H);
3,11 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 4,22 (m, 2H); 5,88 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 48

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3R,4S-diol

5

Synthese analog Beispiel 46

MS (FAB): 513 (M+H)⁺, 413

10 **Beispiel 49**

N,N'-Bis-(4Z-aminocyclohexancarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3S,5S-diol-dihydrochlorid

15

Synthese analog Beispiel 16 bzw. 6

MS (FAB): 1043 (M+H)⁺, 1025

Beispiel 50

20

N,N'-Bis-(4Z-N-tert.-Butoxycarbonylamino)-cyclohexancarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-3S,5S-diol-dihydrochlorid

25

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1243 (M+H)⁺, 1143, 1043

Beispiel 51

30

N,N'-Bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

35

Synthese analog zu Beispiel 13

MS (FAB): 1131 (M+H)⁺, 716

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,77 (d, 7Hz, 6H); 0,80 (d, 7Hz, 6H); 1,12 (s, 18H); 1,87 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,83 (m, 2H); 2,92-3,03 (m, 2H); 3,10-3,22 (m, 2H); ca. 3,27-3,49 (m, 6H); 3,54-3,67 (m, 2H); 4,02-4,15 (m, 4H); 4,66 (d, 6Hz, 2H), 7,01-7,09 (m, 2H); 7,10-7,25 (m, 8H); 7,28-7,43 (m, 4H); 7,48-7,68 (m, 6H); 7,79 (d, 8Hz, 2H); 7,88-7,95 (m, 2H); 8,15-8,25 (m, 4H)

Beispiel 52

10

N,N'-Bis- $\langle$ (2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl $\rangle$ -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

15 Synthese analog zu Beispiel 13

MS (FAB): 1053 (M+Na) $^+$, 1031 (M+H) $^+$

20 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,72 (d, 7Hz, 6H); 0,78 (d, 7Hz, 6H); 1,14 (s, 18H); 1,85 (m, 2H); 2,62-2,94 (m, 8H); ca. 3,20-3,35 (m, ca. 4H); 3,53 (dd, 10Hz, 14Hz, 2H); 4,02-4,13 (m, 2H); 4,50 (m, 2H); 4,64 (m, 2H); 7,01-7,10 (m, 2H); 7,12-7,39 (m, 22H); 8,05 (d, 8Hz, 2H)

25 Beispiel 53

N,N'-Bis- $\langle$ (3-(1,1-dimethylethyl-sulfonyl)-propionyl)-L-valyl $\rangle$ -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

30 Synthese analog zu Beispiel 13

MS (FAB): 873 (M+Na) $^+$, 851 (M+H) $^+$

35 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,69 (d, 6Hz, 6H); 0,73 (d, 6Hz, 6H); 1,33 (s, 18H); 1,84 (m, 2H); 2,54-2,59 (m, 6H); 2,67 (m, 2H); ca. 3,15-3,30 (m, 6H); 4,05 (dd, 7Hz, 9Hz, 2H); 4,47 (m, 2H); 4,63 (m, 2H); 7,06-7,21 (m, 10H); 7,30 (d, 9Hz, 2H); 7,94 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 54

N,N'-Bis-<(2R-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(2-thienyl)-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog zu Beispiel 13

MS (FAB): 1065 (M+Na)⁺, 1049(M+Li)⁺

10

NMR (270 MHz, DMSO<D6>): 0,51(d, 7Hz, 6H); 0,56 (d, 7Hz, 6H); 1,28 (s, 18H); 1,85 (m, 2H); 2,95-3,19 (m, 8H); 3,30-3,60 (m, 8H); 3,95 (dd, 8Hz, 5,2Hz, 2H); 4,06 (m, 2H); 4,62 (d, 7Hz, 2H); 6,93 (d, 3,2Hz, 4H); 7,08-7,25 (m, 10H); 7,34 (m, 2H); 7,43 (d, 8,4Hz, 2H); 3,14 (d, 8Hz, 2H);

15

Beispiel 55

N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-valyl>-4S,7S-diamino-2,9-dimethyl-decan-5,6-diol-dihydrochlorid

20

Synthese analog zu Beispiel 16 aus Beispiel 56

MS (FAB): 725 (M+H)⁺

25

Beispiel 56

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-4S,7S-diamino-2,9-dimethyl-decan-5,6-diol-dihydrochlorid

30

Synthese analog zu Beispiel 6 bzw. den Beispielen 3-5

MS (FAB): 925 (M+H)⁺, 826, 725

35

NMR (270 MHz, DMSO<D6>): 0,75-0,95 (m, 24H); 1,29 (s, 18H); 1,35-1,45 (m, 4H); 1,56 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,74 (dd,

10Hz, 13Hz, 2H); 2,95 (dd, 4Hz, 13Hz, 2H); 3,23 (m, 2H);
 3,88 (m, 2H); 4,13-4,28 (m, 4H); 4,45 (d, 5Hz, 2H); 7,02
 (8d, 8Hz, 2H); 7,13-7,33 (m, 10H); 7,76 (d, 8Hz, 2H); 7,80
 (d, 8Hz, 2H)

5

Beispiel 57

N,N'-Bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenyl-
 propionyl)-L-valyl>-4S,7S-diamino-2,9-dimethyl-decan-3,4-
 10 diol

Synthese analog zu Beispiel 13 bzw. den Beispielen 3-5

MS (FAB): 985 (M+Na)⁺, 963 (M+H)⁺

15

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,78 (d, 7Hz, 6H); 0,80-0,93 (m,
 18H); 1,15 (s, 18H); 1,20-1,68 (m, 6H); 1,98 (m, 2H); 2,58
 (dd, 10Hz, 14Hz, 2H); 2,73 (dd, 14Hz, 3Hz, 2H); 2,98 (dd,
 14Hz, 4Hz, 2H); 3,23 (m, 2H); ca. 3,33 (m, 2H); 3,47-3,61 (m,
 20 2H); 3,85 (m, 2H); 4,14 (m, 2H); 4,44 (d, 5Hz, 2H); 7,15-
 7,33 (m, 10H); 7,69 (d, 9Hz, 2H); 8,22 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 58

25 N,N'-Bis-<(2-pyridyl)-acetyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-
 diphenyl-hexan-3R,4R-diol

74 mg 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol
 dihydrochlorid und 68 mg 2-Pyridylelessigsäure-hydrochlorid
 30 wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 53 mg HOBt, 125 mg TBTU
 und 0,221 ml Diisopropylethylamin versetzt. Man rührte 2h
 bei RT und arbeitete wie üblich auf. Nach Chromatographie an
 Kieselgel (DCM/MeOH 95/5 bis 90/10) erhielt man 68 mg
 Produkt.

35

MS (FAB): 759 (M+Na)⁺, 737 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,70 (2d, 12H); 1,88 (m, 2H); 2,62 (dd, 14Hz, 5Hz, 2H); 2,77 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3,72 (m, 4H); 4,13 (dd, 6Hz, 9Hz, 2H); 4,46 (m, 2H); 7,05-7,23 (m, 10H); 7,28-7,40 (m, 4H); 7,48 (d, 9Hz, 2H); 7,82 (dt, 8Hz, 2Hz, 2H); 7,97 (d, 9Hz, 2H); 8,54 (m, 2H)

Beispiel 59

N,N'-Bis- $\langle$ (4-pyridyl-thio)-acetyl-L-valyl $\rangle$ -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

74 mg 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid und 66 mg 4-Pyridylmercaptoessigsäure wurden in 2ml DMF gelöst und mit 53 mg HOBt, 125 mg TBTU und 0,177 ml Diisopropylamin versetzt. Man rührte 2h bei RT, entfernte das Lösungsmittel i. Vac. und verrührte den Rückstand für 30 min zwischen EE und NaHCO_3 -Lösung. Das Unlösliche wurde abfiltriert und mit EE und Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde in warmem DMF gelöst, die Lösung filtriert und in EE verrührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 76 mg

MS (FAB): 801 (M+H) $^+$

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,68 (2d, 12H); 1,84 (m, 2H); 2,62 (dd, 14Hz, 5Hz, 2H); 2,78 (dd, 14Hz, 9Hz, 2H); 3,28 (m, 2H); 3,73 (d, 15Hz, 2H); 3,90 (d, 15Hz, 2H); 4,17 (dd, 6Hz, 9Hz, 2H); 4,43 (m, 2H); 4,70 (m, 2H); 7,05-7,20 (m, 10H); 7,30 (m, 4H); 7,58 (d, 9Hz, 2H); 8,03 (d, 9Hz, 2H); 8,34 (m, 4H)

Beispiel 60

N,N'-Bis- $\langle$ L-phenylalanyl-D-valyl $\rangle$ -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 793 (M+H) $^+$

Beispiel 61

N,N'-Bis-<D-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

5

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 793 (M+H)⁺

10

Beispiel 62

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-D-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

15

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 993 (M+H)⁺, 893, 793

20

NMR (270 MHz, DMSO-D₆): 0,42 (d, 7Hz, 6H); 0,47 (d, 7Hz, 6H); 1,26 (s, 18H); 2,58 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,98 (dd, 13Hz, 5Hz, 2H); 3,16 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 4,00-4,32 (m, 6H); 4,85 (d, 5Hz, 2H); 6,86 (d, 9Hz, 2H); 7,07-7,30 (m, 20H); 7,74 (d, 9Hz, 2H); 8,19 (d, 9Hz, 2H)

25

Beispiel 63

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-D-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

30

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1015 (M+Na)⁺, 993 (M+H)⁺, 893, 793

35

NMR (270 MHz, DMSO-D₆): 0,72, (d, 7Hz, 12Hz); 1,30 (s, 18H); 1,84 (s, 2H); 2,65-2,82 (m, 4H); 2,88-3,02 (m, 4H); 3,37 (m, 2H); 4,00-4,13 (m, 4H); 4,28 (m, 2H); 4,63 (d, 7Hz, 2H); 6,96 (d, 8Hz, 2H); 7,05-7,35 (m, 20H); 7,59 (d, 8Hz, 2H); 7,82 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 64

N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

5

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 709 (M+H)⁺

10 **Beispiel 65**

N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-isoleucyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

15

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 821 (M+H)⁺

Beispiel 66

20

N,N'-Bis-<L-leucyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 20

25

MS (FAB): 641 (M+H)⁺

Beispiel 6730

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

35

MS (FAB): 931 (M+Na)⁺, 909 (M+H)⁺, 809, 709

5 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 1,38 (s, 18H); 2,58-2,78 (m, 4H);
2,92-3,09 (m, 4H); 3,43-3,62 (m, 4H); 3,78 (dd, 16Hz, 5Hz,
2H); 4,05 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 4,83 (d, 5Hz, 2H); 6,92 (d,
9Hz, 2H); 7,10-7,29 (m, 10H); 7,90 (d, 9Hz, 2H); 8,01 (m,
2H)

Beispiel 68

10 N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-isoleucyl>-
2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

15 MS (FAB): 1021 (M+H)⁺, 921, 821

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,70-0,85 (m, 12H); 1,03 (m, 2H);
1,29 (s, 18H); 1,37 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 2,68-2,80 (m,
4H); 2,84-3,04 (m, 4H); 3,39 (m, 2H); 4,00-4,13 (m, 4H);
4,20 (m, 2H); 4,64 (d, 7Hz, 2H); 7,02 (d, 9Hz, 2H); 7,05-
20 7,33 (m, 20H); 7,62-7,73 (m, 4H)

Beispiel 69

25 N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-leucyl-glycyl>-2S,5S-diamino-
1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 6

30 MS (FAB): 863 (M+Na)⁺, 841 (M+H)⁺, 741, 641

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,83 (d, 6Hz, 6H); 0,87 (d, 6Hz,
6H); 1,38 (s, 18H); ca. 1,42 (m, 4H); 1,60 (m, 2H); 2,62 (dd,
14Hz, 10Hz, 2H); 3,03 (dm, 14Hz, 2H); 3,44 (m, 2H); 3,52
(dd, 16Hz, 5Hz, 2H); 3,72 (dd, 16Hz, 5Hz, 2H); 3,90-4,08 (m,
35 4H); 4,79 (d, 5Hz, 2H); 6,93 (d, 9Hz, 2H); 7,10-7,28 (m,
10H); 7,78-7,90 (m, 4H)

Beispiel 70

N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-seryl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

5

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 769 (M+H)⁺

10 Beispiel 71

N,N'-Bis-<5S-amino-4S-hydroxy-7-methyl-2R-propyl-octanoyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

56 mg 2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid und 134 mg N-tert.-butoxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-2R-propyl-4S-(tert.-butyl-dimethylsilyl-oxy)-octansäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 43 mg HOBt, 101 mg TBTU und 155 mg Diisopropylethylamin versetzt. Man rührte 4h bei RT, entfernte das Lösungsmittel i. Vac. und verteilte den Rückstand zwischen DCM und Wasser. Die organische Phase wurde mit KHSO₄-, NaHCO₃-Lösung und Wasser extrahiert. Nach Trocknung über wasserfreiem Natriumsulfat engte man ein und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan/EE 3/1). Man erhielt als Ausbeute 157 mg N,N'-Bis-<N-tert.-butoxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-2R-propyl-4S-(tert.-butyl-dimethylsilyl-oxy)-octanoyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid. Behandlung mit HCl in Dioxan analog Beispiel 16 ergab das Produkt.

30 Die Kupplungskomponente N-tert.-butoxycarbonyl-5S-amino-7-methyl-2R-propyl-4S-(tert.-butyl-dimethylsilyl-oxy)-octansäure wurde analog der Beschreibung in Beispiel 27 dargestellt.

35 Das Ausgangsmaterial (5S)-5-<(1S)-1-(N-Boc-amino)-3-methyl-butyl>dihydrofuran-2(3H)-on wurde dafür zusätzlich mit Allylbromid alkyliert und dann hydriert (analog der Darstellung von Verbindung 11 bei Fray et al.)

MS (FAB): 727 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,80-0,88 (m, 18H); 1,08-1,74 (m, 18H); ca. 2,55 (m, 2H); 2,72-2,88 (m, 4H); 3,02-3,18 (m, 4H);
5 3,48 (d, 7Hz, 2H); 3,99 (m, 2H); 7,10-7,19 (m, 2H); 7,20-
7,32 (m, 10H); 7,74 (m, 6H); 8,16 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 72

10 N,N'-Bis-< L-phenylalanyl-L-cyclohexylglycyl >-2S,5S-diamino-
1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

15 MS (FAB): 873 (M+H)⁺

Beispiel 73

20 N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-
cyclohexylglycyl >-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-
diol

Synthese analog Beispiel 6

25 MS (FAB): 1073 (M+H)⁺, 973, 873

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,82-1,66 (m, ca 22H); 1,29 (s, 18H); 2,56-2,97 (m, 8H); ca. 3,30 (m, 2H); 4,08-4,22 (m, 4H);
4,50 (m, 2H); 4,63 (m, 2H); 7,02 (d, 9Hz, 2H); 7,04-7,32 (m, 20H); 7,47 (d, 9Hz, 2H); 7,56 (d, 9Hz, 2H)
30

Beispiel 74

35 N,N'-Bis-<L-methionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-
hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 761 (M+H)⁺

Beispiel 75

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-methionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

5

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 961 (M+H)⁺, 861, 761

10 NMR (270 MHz, DMSO-D₆): 0,75 (d, 6Hz, 12H); 1,38 (s, 18H); 1,70-1,90 (m, 6H); 2,02 (s, 6H); ca. 2,37-2,5 (m, 4H); ca 3,32 (m, 2H); 3,94-4,10 (m, 6H); 4,63 (d, 7Hz, 2H); 7,04-7,20 (m, 12H); 7,49-7,59 (m, 4H)

15 **Beispiel 76**

N,N'-Bis-<(O-methyl-tyrosyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

20

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 853 (M+H)⁺

Beispiel 77

25

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-(O-methyl-tyrosyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 16

30

MS (FAB): 1053 (M+H)⁺, 953, 853

35 NMR (270 MHz DMSO-D₆): 0,73-0,83 (m, 12H); 1,29 (s, 12H); 1,84 (m, 2H); 2,60-3,02 (m, 8H); 3,36 (m, 2H); 3,70 (s, 6H); 3,99-4,18 (m, 6H); 4,64 (d, 6H, 2H); 6,82 (d, 9Hz, 4H); 6,98 (d, 9Hz, 2H); 7,05-7,22 (m, 14H); 7,59 (d, 9Hz, 2H); 7,65 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 78

N,N'-Bis-<L-tyrosyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

5

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 825 (M+H)⁺

10

Beispiel 79

N,N'-Bis-<(N-tert.-butoxycarbonyl-O-tert-butyl-L-tyrosyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

15

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1137 (M+H)⁺, 1037, 937

20

NMR (270 MHz DMSO-d₆): 0,72-0,85 (m, 12H); 1,25 (s, 18H); 1,28 (s, 18H); 1,85 (m, 2H); 2,62-2,82 (m, 4H); 2,84-3,01 (m, 4H); 3,36 (m, 2H); 3,98-4,12 (m, 4H); 4,19 (m, 2H); 4,64 (d, 7Hz, 2H); 6,85 (d, 8Hz, 4H); 7,02 (d, 9Hz, 2H); 7,05-7,21 (m, 18H); 7,60 (d, 8Hz, 2H); 7,66 (d, 9Hz, 2H)

25

Beispiel 80

N,N'-Bis-<N⁶-benzyloxycarbonyl-N²-tert.-butoxycarbonyl-L-lysyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

30

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB/LiI): 1229 (M+H)⁺

Beispiel 81

35

N,N'-Bis-<N⁶-benzyloxycarbonyl-N²-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl)-L-lysyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1319 (M+H)⁺, 1219, 1185

5 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 1,08-1,47 (m, 30H); 2,60-2,82 (m, 6H); 2,87-3,00 (m, 6H); 3,23 (m, 2H); 4,08-4,23 (m, 4H); 4,36 (m, 2H); 4,69 (m, 2H); 4,99 (s, 4H); 6,94 (d, 9Hz, 2H); 7,04-7,40 (m, 32H); 7,46 (d, 8Hz, 2H); 7,69 (d, 9Hz, 2H)

10 Beispiel 82

N,N'-Bis-<L-glutamyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

15 Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB/LiI): 763 (M+Li)⁺, 757 (M+H)⁺

20 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,81 (d, 6Hz, 6H); 0,85 (d, 6Hz, 6H); 0,78-1,98 (m, 6H); 2,20-2,38 (m, 4H); 2,76 (m, 2H); 2,97 (m, 2H); ca. 3,35 (m, ca 2H); 3,89 (m, 2H); 4,01-4,14 (m, 4H); 4,68 (d, 7Hz, 2H); 7,06-7,21 (m, 10H); 7,68 (d, 8Hz, 2H); 8,22 (m, 6H); 8,46 (d, 9Hz, 2H)

25 Beispiel 83

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-glutamyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

30 Synthese aus Beispiel 84 durch katalytische Hydrierung an Pd/Kohle in Eisessig/Wasser 9/1.

MS (FAB): 979 (M+Na)⁺, 958 (M+H)⁺

35 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,70-0,82 (m, 12H); 1,38 (s, 18H); 1,62-1,93 (m, 6H); 2,17-2,29 (m, 4H); 2,74 (m, 2H); 2,95 (dm, 13Hz, 2H); ca. 3,35 (m, 2H); 3,90-4,09 (m, 6H); 4,12 (m, 2H); 7,00-7,20 (m, 12H); 7,48-7,62 (m, 4H)

Beispiel 84

N,N'-Bis-<(N-tert.-butoxycarbonyl-O-benzyl-L-glutamyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

5

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1159 (M+Na)⁺, 1137 (M+H)⁺, 1037

10 NMR (270 MHz, DMSO- D_6): 0,75 (d, 6Hz, 12H); 1,37 (s, 18H); 1,70-1,98 (m, 6H); 2,33-2,45 (m, 2H); 2,76 (m, 2H); 2,93 (m, 2H); ca. 3,3 (m, 2H); 3,94-4,08 (m, 6H); 4,60 (s, 7Hz, 2H); 5,08 (s, 4H); 7,03-7,17 (m, 12H); 7,30-7,48 (m, 10H); 7,50 (d, 8Hz, 2H); 7,58 (d, 9Hz, 2H)

15

Beispiel 85

N,N'-Bis-<glycyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

20

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 635 (M+Na)⁺, 613 (M+H)⁺

25

Beispiel 86

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-glycyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

30

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 835 (M+Na)⁺, 813 (M+H)⁺

35 NMR (270 MHz, DMSO- D_6): 0,70 (d, 7Hz, 12H); 1,38 (s, 18H); 1,84 (m, 2H); 2,62 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 2,87 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3,26 (m, 2H); 3,52 (d, 6Hz, 4H); 4,13 (m, 2H); 4,42 (m, 2H); 4,69 (m, 2H); 7,03 (m, 2H); 7,08-7,21 (m, 10H); 7,38 (d, 9Hz, 2H); 7,50 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 87

N,N'-Bis-<L-leucyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

5

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 747 (M+Na)⁺, 725 (M+H)⁺

10

Beispiel 88

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-leucyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

15

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 947 (M+Na)⁺, 925 (M+H)⁺, 825, 725

20

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,72-0,80 (m, 12H); 0,85 (d, 7Hz, 6H); 0,89 (d, 7Hz, 6H); 1,28-1,54 (m, 22H); 1,60 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,76 (dd, 13Hz, 9Hz, 2H); 2,93 (dd, 13Hz, 4Hz, 2H); ca. 3,33 (m, 2H); 3,92-4,09 (m, 6H); 4,60 (d, 7Hz, 2H); 7,04 (d, 8Hz, 2H); 7,05-7,20 (m, 10H); 7,48 (d, 9Hz, 4H)

25

Beispiel 89

N,N'-Bis-<L-(S-dioxo)methionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

30

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 847 (M+Na)⁺, 825 (M+H)⁺

35

Beispiel 90

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-(S-dioxo)methionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1074 (M+Na)⁺

5 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,65-0,78 (m, 12H); 1,39 (s, 18H);
1,74-2,07 (m, 6H); 2,63 (m, 2H); 2,78 (m, 2H); 3,07 (m, 4H);
3,26 (m, 2H); 3,98-4,17 (m, 4H); 4,44 (m, 2H); 4,67 (m, 2H);
7,07-7,23 (m, 12H); 7,49 (d, 9Hz, 2H); 7,53 (d, 9Hz, 2H)

10 Beispiel 91

N,N'-Bis- $\langle$ (2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenyl-
propionyl)-L-tert.-butylglycyl $\rangle$ -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-
hexan-3R,4R-diol

15

Synthese analog Beispiel 13

MS (FAB): 1081 (M+Na)⁺, 1059 (M+H)⁺

20 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,83 (s, 18H); 1,12 (s, 18H); 2,39
(dd, 11Hz, 14Hz, 2H); 2,56-2,72 (m, 4H); 2,73-2,90 (m, 4H);
ca. 3,25-3,40 (m, ca 4H); 3,53 (dd, 10Hz, 14Hz, 2H); 4,20 (d,
9Hz, 2H); 4,54 (m, 2H); 4,62 (m, 2H); 6,98 (m, 2H); 7,07-
7,36 (m, 18H); 7,47 (d, 9Hz, 2H); 7,98 (d, 9Hz, 2H)

25

Beispiel 92

N,N'-Bis- $\langle$ (2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenyl-
propionyl)-L-neopentylglycyl $\rangle$ -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-
hexan-3R,4R-diol

30

Synthese analog Beispiel 13

MS (FAB): 1109 (M+Na)⁺, 1087 (M+H)⁺

35

NMR (270 MHz, CDCl₃): 0,86 (s, 18H); 1,08 (dd, 8Hz, 14Hz,
2H); 1,35 (s, 18H); 1,58 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 2,75-3,45 (m,

ca. 8H); 3.80 (m, 2H); 4,12 (m, 2H); 5,80 (d, 8Hz, 2H); 6,27 (d, 8Hz, 2H); 7,10-7,36 (m, ca. 10H)

Beispiel 93

5

N,N'-Bis-<(2-S-hydroxy-3-phenylpropionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

10 Zu 0,065 mmol N,N'-Bis-<-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-hydrochlorid und 33 mg S-Phenylmilchsäure in 4 ml DMF wurden 27 mg HOBT, 64 mg TBTU und dann langsam 0,088 ml Diisopropylethylamin gegeben. Nach 15 min. bei RT entfernte man das DMF im Vacuum, nahm den Rückstand in EE auf und extrahierte mit KHSO_4 -, NaHCO_3 -Lösung und Wasser.

15 Die org. Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und eingeeengt, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 43 mg

MS (FAB): 795 (M+H)⁺

20

NMR (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,63 (d, 7Hz, 6H); 0,67 (d, 7Hz, 6H); 1,82 (m, 2H); 2,64-2,79 (m, 4H); 2,91-3,04 (m, 4H); 3,38 (m, 2H); 3,97-4,17 (m, 6H); 4,72 (d, 6Hz, 2H); 5,77 (d, 6Hz, 2H); 7,08-7,29 (m, 20H); 7,38 (d, 9Hz, 2H); 7,85 (d, 8Hz, 2H)

25

Beispiel 94

30 N,N'-Bis-<(2S-hydroxy-4-phenylbutyryl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

Synthese analog Beispiel 93

MS (FAB): 845 (M+Na)⁺, 823 (M+H)⁺

35

NMR (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,73 (d, 5Hz, 6H); 0,76 (d, 5Hz, 6H); 1,76-2,00 (m, 6H); 2,55-2,78 (m, 6H); 2,98 (dm, 14Hz,

2H); 3,39 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 4,00-4,18 (m, 4H); 4,75 (d, 6Hz, 2H); 5,88 (d, 6Hz, 2H); 7,05-7,32 (m, 20H); 7,45 (d, 9Hz, 2H); 7,88 (d, 8Hz, 2H)

5 Beispiel 95

N,N'-Bis-(2-(1-imidazolylmethyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl->-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol (aus "Diastereomer 1")

10

35,8 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid wurden mit 90 mg 2-(1-Imidazolylmethyl)-3-phenyl-propionyl-L-valin ("Diastereomer 1") in 2 ml DMF gelöst und mit 32 mg HOBt, 77 mg TBTU und anschließend mit 15 0,163 ml Diisopropylethylamin bei RT versetzt. Man rührte 3h, entfernte das Lösungsmittel i. Vac. und verteilte den Rückstand zwischen EE und NaHCO₃-Lösung. Die org. Phase wurde mit halbkonz. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben, 20 abgesaugt und anschließend an Kieselgel chromatographiert (EE/MeOH 85/15). Man erhielt 57 mg Produkt.

MS (FAB): 923 (M+H)⁺

25

Die Darstellung des 2-(1-Imidazolylmethyl)-3-phenyl-propionyl-L-valin verlief folgendermaßen: 1,53 g Benzylacrylsäureester (J.Med.Chem. 31,1839, (1988)) und 550 mg Imidazol wurden in 30 ml EtOH gelöst und unter Argon bei RT mit 40 mg NaH versetzt. Nach 7d wurde die

30

Reaktionslösung in 50 ml KH₂PO₄-Lösung gegossen und 3x mit 50 ml Methyl-tert.-butylether extrahiert. Die org. Phase wurde 2x mit NaHSO₄ extrahiert, die wässrige Phase mit K₂CO₃ alkalisch gestellt und erneut 2x mit 50 ml Methyl-

35

2-Benzyl-3-(1-imidazolyl)propansäureethylester. Dieser wurde mit NaOH verseift und nach der PPA-Methode mit

Valinmethylester gekuppelt. Die Diastereomere wurden mit EE/MeOH 10/1 getrennt.

0,34 = Diastereomer 1

0,18 = Diastereomer 2

5

Verseifung mit NaOH in Dioxan/Wasser führte zu den Kupplungskomponenten für Beispiel 95 und 96.

Beispiel 96

10

N,N'-Bis-<(2-(1-imidazolylmethyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl->-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol (aus "Diastereomer 2")

15 Darstellung siehe Beispiel 95

MS (FAB): 923 (M+H)⁺

Beispiel 97

20

N,N'-Bis-<3-(4-amino-1-piperidyl-sulfonyl)-2-benzyl-propionyl-L-valyl->-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

25 Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 1115 (M+H)⁺

Beispiel 98

30 N,N'-Bis-<2-benzyl-3(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidyl-sulfonyl)-propionyl-L-valyl->-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

35 57 mg N,N'-Bis-<L-valyl->-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol dihydrochlorid und 129 mg 2-benzyl-3(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidyl-sulfonyl)-

propionsäure wurden in 1 ml DMF gelöst und mit 41 mg HOBt, 96 mg TBTU und 135 µl Diisopropylethylamin versetzt. Nach 20 min entfernte man das Lösungsmittel i. Vac., nahm den Rückstand in DCM auf und extrahierte ihn mit KHSO_4^- , KHCO_3^- Lösung und Wasser. Nach Trocknung und Einengung wurde der zähe Rückstand in wenig DCM/MeOH gelöst und mit Diethylether ausgefällt. Ausbeute: 64 mg.

MS (FAB): 1337 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 1315 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1237, 1215, 1137, 1115

10

2-Benzyl-3(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidyl-sulfonyl)-propionsäure wurde in Analogie zu Beispiel 13 synthetisiert nach:

J. Med. Chem. 31, 1839, (1988). Die Zwischenstufe des Benzylacrylsäureesters wurde mit Thioessigsäure umgesetzt zu 3-Acetylthio-2-benzyl-propionsäurebenzylester. Anschließend Oxidation mit Chlor lieferte 2-Benzyl-3-Chlorsulfonyl-propionsäurebenzylester, der durch Kupplung mit 4-tert.-butoxycarbonylamino-piperidin und anschließende Hydrierung in obige Kupplungskomponente umgesetzt wurde.

20

Beispiel 99

N,N'-Bis-<3-(4-amino-1-piperidyl-carbonyl)-2R-benzyl-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

25

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 1043 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

30

Beispiel 100

N,N'-Bis-<2R-benzyl-3-(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidyl-carbonyl)-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

35

57 mg N,N'-Bis-<L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid und 129 mg 2R-Benzyl-3-(4-tert.-butoxycarbonyl-amino-1-piperidyl-carbonyl)-propionsäure (Synthese durch Kupplung von 4-tert.-butoxycarbonylamino-piperidin auf 2-R-Benzyl-3-carboxypropionsäurebenzylester <s. Literaturstelle in Beispiel 102>) wurden in 1 ml DMF gelöst und mit 41 mg HOBt, 96 mg TBTU und dann langsam 0,135 ml Diethylisopropylamin versetzt. Nach 20 min wurde das Lösungsmittel i. Vac. entfernt, der Rückstand in EE aufgenommen und mit KHSO₄-, NaHCO₃-Lösung und Wasserextrahiert. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde in wenig DCM gelöst, mit Diethylether gefällt und abfiltriert. Ausbeute: 64 mg

15

MS (FAB): 1265 (M+Na)⁺, 1243 (M+H)⁺

Beispiel 101

20 N,N'-Bis-<(2R-benzyl-3-carboxyl)-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese aus Beispiel 102 durch Behandlung mit Trifluoressigsäure

25

MS (FAB): 901 (M+Na)⁺, 879 (M+H)⁺

Beispiel 102

30 N,N'-Bis-<(2R-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl)-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

45 mg N,N'-Bis-<L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid wurden mit 75 mg 2R-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl-propionsäure in 2 ml DMF gelöst und mit 37 mg HOBt, 87 mg TBTU und 112 µl Ethyldiisopropylamin

versetzt. Man rührte 15 min bei RT, entfernte das DMF
i. Vac. nahm den Rückstand in EE auf und extrahierte mit
KHSO₄-, NaHCO₃-Lösung und Wasser. Die org. Phase wurde über
MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mit
5 Diethylether verrieben und abfiltriert.
Ausbeute: 44mg

MS (FAB): 1013 (M+Na)⁺ 991 (M+H)⁺

10 NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,69 (d, 6Hz, 6H); 0,74 (d, 6Hz,
6H); 1,31 (s, 18H); 1,83 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,32-2,47
(m, 4H); 2,60-2,87 (m, 6H); 2,98 (m, 2H); 3,29 (m, 2H); 4,09
(dd, 8Hz, 7Hz, 2H); 4,46 (m, 2H); 4,64 (m, 2H); 7,02-7,31
(m, 10H); 7,38 (d, 9Hz, 2H); 7,80 (d, 8Hz, 2H)

15

Die Herstellung des carboxygeschützten
Bernsteinsäurederivates in enantiomerenreiner Form wurde
nach Evans durchgeführt (D.A.Evans et.al. J. Am. Chem. Soc.
104, 1737 (1982), J.J.Plattner et.al. J. Med. Chem. 31, 2277
20 (1988)).

Beispiel 103

25 N,N'-Bis-⟨(3-amino-2-benzyl)-propionyl-L-valyl⟩-2S,5S-
diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid
(aus "Diastereomer 1")

Synthese analog Beispiel 16 aus Beispiel 105

30 MS (FAB): 843 (M+Na)⁺ 821 (M+H)⁺

Beispiel 104

35 N,N'-Bis-⟨(3-amino-2-benzyl)-propionyl-L-valyl⟩-2S,5S-
diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid
(aus "Diastereomer 2")

Synthese analog Beispiel 16 aus Beispiel 106

MS (FAB): 843 (M+Na)⁺ 821 (M+H)⁺

5 Beispiel 105

N,N'-Bis-⟨(2-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl-amino)-propionyl-L-valyl⟩-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol
(aus "Diastereomer 1")

10

37 mg 2S,5S-Diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid wurde mit 98 mg N,N'-Bis-⟨(2-benzyl-3-tert.-butoxycarbonyl-amino)-propionyl-L-valin nach der TBTU-Methode gekuppelt. Nach üblicher Aufarbeitung und

15 Chromatographie (DCM/Methanol 98/2 auf 95/5) erhielt man 28 mg Produkt.

MS (FAB): 1043 (M+Na)⁺ 1021 (M+H)⁺, 921, 821

20

Der Baustein N,N'-Bis-⟨(2-benzyl-3-tert.butoxycarbonyl-amino)-propionyl-L-valin wurde wie folgt dargestellt: 2,3 g Natrium wurden in 170 ml EtOH gelöst und mit 32 ml Cyanessigsäureethylester versetzt. Unter Rühren wurden 11,5 ml Benzylchlorid zugetropft. Die Lösung stand über Nacht bei

25 RT. Man filtrierte das NaCl ab und destillierte das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde in EE gelöst und mit H₂O extrahiert. Die org. Phase wurde eingeengt, der Rückstand i.Vac. destilliert (0,5mm/120-125 °C).

Ausbeute: 8,1 g

30

Der erhaltene Benzylcyanessigsäureethylester wurde in 200 ml EtOH gelöst und über Raney-Nickel hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Einengen erhielt man 8,2, Öl, nach Chromatographie über Kieselgel (EE nach EE/MeOH 5/1) 5,5 g an 3-Amino-2-benzylpropionsäureethylether.

35

Diese Verbindung wurde mit Boc₂O zu 2-Benzyl-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-propionsäureethylester umgesetzt, verseift und mit H-Val-OMe nach der PPA-Methode gekuppelt.

Die erhaltene Diastereomere wurden per Chromatographie (Toluol/Diisopropylether 1/1) getrennt.

Rf=0,140 = Diastereomer 1

Rf=0,097 = Diastereomer 2

- 5 Verseifung mit NaOH in Dioxan/Wasser führte zu den Kupplungskomponenten für Beispiel 105 und 106.

Beispiel 106

- 10 N,N'-Bis-(<(2R-benzyl-3-tert.butoxycarbonyl-amino)-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol (aus "Diastereomer 2")

Synthese analog Beispiel 105

15

MS (FAB): 1043 (M+Na)⁺, 1021 (M+H)⁺, 921, 821

Beispiel 107

- 20 N,N'-Bis-(<O-(D-mannofuranosyl)-2S-hydroxy-3-phenyl-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

20 mg der Verbindung aus Beispiel 108 wurde für 30 min bei RT mit methanolischer Salzsäure gerührt. Die flüchtigen

- 25 Bestandteile wurden i. Vac. abdestilliert, der Rückstand mit Diethylether digeriert, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 13 mg

- 30 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,58 (d, 6Hz, 6H); 0,62 (d, 6Hz, 6H); 1,82 (m, 2H); 2,60 (dd, 4Hz, 14Hz, 2H); 2,71-2,82 (m, 4H); 2,98 (dd, 14Hz, 3Hz, 2H); ca. 3,25 (m, 2H); 3,30-3,49 (m, 6H); 3,58 (m, 2H); 3,67 (dd, 11Hz, 3Hz, 2H); ca 3,70-4,30 (m, ca 16H); 4,43 (m, 2H); 4,49 (d, 2Hz, 2H); 7,05-7,29 (m, 20H); 7,35 (d, 9Hz, 2H); 7,67 (d, 9Hz, 2H)

35

Beispiel 107a

N,N'-Bis-<O-(2,3-5,6-diisopropyliden-D-mannofuranosyl)-2S-hydroxy-3-phenyl-propionyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

57 mg N,N'-Bis-<L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid wurden mit 10 mg <O-(2,3-5,6-diisopropyliden-D-mannofuranosyl)-2S-hydroxy-3-phenyl-propionsäure in 1 ml DMF gelöst und mit der TBTU-Methode gekuppelt. Ausbeute: 60 mg

MS (FAB): 1279 (M+H)⁺, 1261, 1221

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,63 (d, 6Hz, 6H); 0,69 (d, 6Hz, 6H); 1,19 (s, 6H); 1,21 (s, 6H); 1,30 (s, 12H); 1,79 (m, 2H); 2,60-2,82 (m, 8H); 3,29 (m, 2H); 3,73 (dd, 8Hz, 6Hz, 2H); 3,85-3,98 (m, 4H); 4,01-4,18 (m, 4H); 4,23 (dd, 8Hz, 3Hz, 2H); 4,40 (d, 6Hz, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,62-4,72 (m, 4H); 7,03-7,32 (m, ca 22H); 7,40 (d, 9Hz, 2H); 7,59 (d, 9Hz, 2H)

O-(2,3-5,6-diisopropyliden-D-mannofuranosyl)-2S-hydroxy-3-phenyl-propionsäure wurde mit der Imidatmethode nach R.R. Schmidt aus 2,3-5,6-diisopropyliden-D-mannofuranose und 2S-hydroxy-3-phenyl-propionsäure dargestellt (R.R. Schmidt und I. Michel Angew.Chem. 92,763 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 731 (1980)). 405 mg (O-(2,3-5,6-diisopropyliden-D-mannofuranosyl)-trichloracetimidat wurden zusammen mit 194 mg Phenylmilchsäureethylester in 15 ml abs CH₂Cl₂ gelöst. Man kühlte auf 0°C und setzte 100 µl einer 1M BF₃-Etheratlösung in CH₂Cl₂ zu. Die Lösung rührte 1h bei 0°C, wurde in 100 ml NaHCO₃-Lösung gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatographie mit Kieselgel (Laufmittel: Methyltert.-butylether/Heptan (1/1)) erhielt man 195 mg Produkt.

Beispiel 108

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octan-4R,5R-diol-tetrahydrochlorid

5

Synthese analog zu Beispiel 16 aus 27

MS (FAB): 823 (M+H)⁺

10 **Beispiel 109**

N,N'-Bis-<N-(β-D-1-desoxyfructos-1-yl-L-phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-diacetat

- 15 69 mg N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid wurden mit 79 mg D-Glucose in 6 ml MeOH und 2ml Pyridin suspendiert und 4,5 h gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vac. entfernt, der Rückstand durch Chromatographie über ®Sephadex LH20 mit
- 20 10 % wässriger Essigsäure getrennt.
Ausbeute: 71 mg

MS (FAB): 1139 (M+Na)⁺, 1117 (M+H)⁺

25 **Beispiel 110**

N,N'-Bis-<D-gluconyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

- 30 Synthese: Behandlung der Verbindung aus Beispiel 111 mit Ammoniak-gesättigtem Methanol.

MS (FAB): 1171 (M+Na)⁺

35 **Beispiel 111**

N,N'-Bis-<2,3,4,5,6-penta-O-acetyl-D-gluconyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese durch Kupplung von 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-D-gluconsäure (C.E. Braun und C.D. Cook, Organic Synthesis, Vol. 5, 1973, 887-889) auf N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid
5 mit der TBTU-Methode.

MS (FAB): 1569 (M+H)⁺

Beispiel 112

10

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-1,4-diamino-butan-2R,3R-diol

15

Synthese analog zu Beispiel 6 aus 1,4-Diamino-butan-2R,3R-diol-dihydrochlorid

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,83 (d, 6Hz, 12H); 1,31 (s, 18H);
1,93 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,91-3,07 (m, 4H); 3,28 (m, 2H);
3,42 (m, 2H); 4,18 (m, 4H); 4,57 (m, 2H); 7,02 (d, 8Hz, 2H);
20 7,13-7,32 (m, 10H); 7,66 (d, 8,4Hz, 2H); 8,04 (m, 2H)

MS (FAB): 835 (M+Na)⁺, 813 (M+H)⁺, 713, 613

Beispiel 112a

25

1,4-Diamino-butan-2R,3R-diol-dihydrochlorid

30

Synthese aus (+)-1,4-Di-O-tosyl-2,3-O-isopropyliden-D-threitol analog Beispiel 2, 2b und 2c

NMR (60 MHz, DMSO <D₆>): 2,9 (m, 4H); 3,73 (m, 2H);
ca. 5,7-4,5 (br, ca. 2H); 8,1 (m, ca. 6H)

MS (DCI): 121 (M+H)⁺, 104

35

Beispiel 113

N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-valyl>-1,4-diamino-butan-2R,3R-diol-dihydrochlorid

5

Synthese analog zu Beispiel 16 aus 112

MS (FAB): 635 (M+Na)⁺, 613 (M+H)⁺

10 **Beispiel 114**

N,N'-Bis-<tri-benzyloxycarbonyl-L-arginyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

15

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1637 (M+Na)⁺, 1615 (M+H)⁺

20 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,71 (d, 7Hz, 12H); 1,57 (m, 8H);
1,80 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,94 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,70-
4,12 (m, 10H); 4,58 (d, 7Hz, 2H); 4,92-5,18 (m, 8H); 5,19
(s, 4H); 7,00-7,42 (m, 40H); 7,49 (d, 8Hz, 4H); 7,64 (d,
8,4Hz, 2H); 9,13 (br.s, 4H)

25 **Beispiel 115**

N,N'-Bis-<tert.-butyloxycarbonyl-L-cyclohexylalanyl-L-valyl>-
2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

30

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1005 (M+H)⁺, 905

35 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,67 (d, 7Hz, 6H); 0,80 (d, 7Hz,
6H); 0,80-1,84 (m, 26H); 1,42 (s, 18H); 2,13 (sept., 7Hz,
2H); 2,80 (dd, 15Hz, 9Hz, 2H); 3,35 (m, 4H); 4,03 (m, 4H);
4,30 (qd, 9Hz, 4Hz, 2H); 4,96 (d, 4Hz, 2H); 6,57 (d, 8Hz,
4H); 7,10-7,30 (m, 12H)

Beispiel 116

N,N'-Bis-<L-cyclohexylalanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

5

Synthese analog Beispiel 16

MS (FAB): 805 (M+H)⁺, 553, 531

10 NMR (270 MHz, DMSO-D₆): 0,79 (d, 7Hz, 6H); 0,85 (d, 7Hz, 6H); 1,00-1,95 (m, 28H); 2,77 (dd, 14Hz, 7Hz, 2H); 2,93 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 4,09 (m, 4H); 4,70 (d, 7Hz, 2H); 7,16 (m, 10H); 7,66 (d, 8Hz, 2H); 8,17 (s, 6H); 8,47 (d, 9Hz, 2H)

15

Beispiel 117

N,N'-Bis-<benzyloxycarbonyl-L-tryptophyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

20

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1139 (M+H)⁺, 720

25 NMR (270 MHz, DMSO-D₆): 0,75 (m, 12H); 1,96 (m, 2H); 2,76 (dd, 13Hz, 7Hz, 2H); 2,90-3,13 (m, 6H); 3,40 (m, 2H); 4,07 (m, 4H); 4,38 (m, 2H); 4,65 (d, 7Hz, 2H); 4,88 (d, 14Hz, 2H); 4,97 (d, 14Hz, 2H); 6,90-7,35 (m, 28H); 7,47 (d, 8Hz, 2H); 7,58 (d, 8Hz, 2H); 7,65 (d, 8Hz, 2H); 7,83 (d, 8Hz, 2H); 10,80 (s, 2H)

30

Beispiel 118

N,N'-Bis-<L-tryptophyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

35

Synthese analog Beispiel 11

MS (FAB): 871 (M+H)⁺

5 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,75 (m, 12H); 1,88 (m, 2H); 2,75 (m, 4H); 2,98 (dd, 14Hz, 2Hz, 2H); 3,13 (dd, 14Hz, 3Hz, 2H); 3,42 (m, 2H); 3,73 (m, 2H); 4,10 (m, 4H); 4,73 (d, 6Hz, 2H); 6,09-7,24 (m, 18H); 7,35 (d, 8Hz, 2H); 7,63 (d, 8Hz, 2H); 7,80 (d, 8Hz, 2H); 8,22 (s, 6H); 10,90 (s, 2H)

Beispiel 119

10

N,N'-Bis-(benzyloxycarbonyl-L-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-3-yl-carbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

15 Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1107 (M+Na)⁺, 1085 (M+H)⁺

20 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,55 (m, 12H); 1,70 (m, 2H); 2,60-3,81 (m, 10H); 3,90 (m, 2H); 4,03 (m, 2H); 4,38-4,80 (m, 8H); 4,91-5,20 (m, 4H); 7,00-7,53 (m, 28H); 7,58 (d, 8Hz, 2H); 7,72 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 120

25

N,N'-Bis-(L-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-3-yl-carbonyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-diacetat

Synthese analog Beispiel 11

30

MS (FAB): 839 (M+Na)⁺, 817 (M+H)⁺

35 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,70 (d, 7Hz, 12H); 1,86 (m, 2H); 1,92 (s, 6H); 2,64-2,89 (m, 4H); 2,92 (dd, 16Hz, 5Hz, 2H); 3,02 (dd, 13Hz, 3Hz, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,47 (dd, 9Hz, 5Hz, 2H); 3,90 (s, 4H); 4,03 (m, 2H); 4,10 (dd, 9Hz, 5Hz, 2H); 4,74 (br.s, 2H); 7,02-7,26 (m, 18H); 7,77 (d, 9Hz, 2H); 7,85 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 121

N,N'-Bis-⟨2-(benzyl-sulfinyl-methyl)-3-phenyl-propionyl⟩-L-valyl⟩-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

5

Synthese analog Beispiel 13

Die Synthese des Bausteins (2-(benzyl-sulfinyl-methyl)-3-phenyl-propionsäure erfolgte analog Literatur: J. Med. Chem. 31, 1839, (1988).

10

MS (FAB): 1089 (M+Na)⁺, 1067 (M+H)⁺, 710

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,45 (m, 6H); 0,72 (m, 6H); 1,80 (m, 2H); 2,53-2,95 (m, 12H); 3,22-3,36 (m, 4H); 3,55 (m, 2H); 3,73-4,26 (m, 6H); 4,48 (m, 2H); 7,00-7,40 (m, 30H); 7,85 -8,07 (m, 4H)

15

Beispiel 122

20

N,N'-Bis-⟨2-(p-chlorbenzyl-thio-methyl)-3-phenyl-propionyl⟩-L-valyl⟩-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 13

25

Die Synthese des Bausteins (2-(p-chlorbenzyl-thio-methyl)-3-phenyl-propionsäure erfolgte analog Literatur: J. Med. Chem. 31, 1839, (1988).

30

MS (FAB): 1125 (M+Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,49 (m, 6H); 0,57 (m, 6H); 1,80 (m, 2H); 2,10-2,33 (m, 2H); 2,38-2,60 (m, 4H); 2,62-2,83 (m, 6H); 2,95 (m, 2H); 3,28 (m, 2H); 3,65 (s, 4H); 4,03-4,17 (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,54-4,67 (m, 2H); 7,00-7,50 (m, 28H); 7,64 (m, 2H); 7,88 (m, 2H)

35

Beispiel 123

5 N,N'-Bis-<(2-(p-chlorbenzyl-sulfonyl-methyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 13

10 Die Synthese des Bausteins (2-(p-Chlorbenzyl-sulfonyl-methyl)-3-phenyl-propionsäure erfolgte analog Literatur: J. Med. Chem. 31, 1839, (1988).

MS (FAB): 1191 (M+2H+Na)⁺ 1189 (M+Na)⁺

15 NMR (270 MHz, DMSO-<D₆>): 0,52 (m, 6H); 0,74 (m, 6H); 1,83 (m, 2H); 2,42-2,95 (m, 10H); 3,28-3,54 (m, 6H); 3,90-4,70 (m, 10H); 6,98-7,47 (m, 30H); 8,03 (m, 2H)

Beispiel 124

20

N,N'-Bis-<N-tosyl(-β-naphthyl-alanyl-L-valyl)>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

25

MS (FAB): 1223 (M+Na)⁺

30 NMR (270 MHz, DMSO-<D₆>): 0,66 (m, 12H); 1,80 (m, 2H); 2,13 (s, 6H); 2,50-2,90 (m, 8H); 3,30 (m, 2H); 3,98-4,67 (m, 8H); 6,70-8,00 (m, 38H)

Beispiel 125

35 N,N'-Bis-<N-mesyl-β-naphthyl-alanyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1072 (M+Na)⁺, 838

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,74 (m, 12H); 1,82 (s, 6H); 1,87 (m, 2H); 2,55-3,08 (m, 8H); 3,25 (m, 2H); 4,02 (m, 2H); 4,22 (m, 2H); 4,47 (m, 2H); 4,70 (m, 2H); 7,00-8,00 (m, 30H)

Beispiel 126

N- $\langle$ (2R-(1,1-Dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl $\rangle$ -N'- $\langle$ (2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-phenyl-propionyl)-L-valyl $\rangle$ -2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Nebenprodukt aus der Synthese von Beispiel 52

Beispiel 126 R_f = 0,17 (EE)

Beispiel 52 R_f = 0,35 (EE)

MS (FAB): 1053 (M+Na)⁺

NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,47 (d, 7Hz, 3H); 0,48 (d, 7Hz, 3H); 0,70 (d, 7Hz, 3H); 0,75 (d, 7Hz, 3H); 1,14 (s, 9H); 1,27 (s, 9H); 1,82 (m, 2H); 2,60-3,00 (m, ca. 10H); 3,08-3,35 (m, ca. 3H); 3,38-3,58 (m, 3H); 3,91 (dd, 8Hz, 6Hz, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,27 (d, 5Hz, 1H); 4,35-4,54 (m, 3H); 7,00-7,38 (m, 22H); 7,93 (d, 8Hz, 2H); 8,04 (d, 8Hz, 2H)

Die nachfolgenden Verbindungen der Beispiele 127-134 wurden analog der Synthesen gemäß den Beispielen 6 bzw. 16 erhalten.

Beispiel 127

N,N'-Bis- $\langle$ tert.-butoxycarbonyl-L-valyl $\rangle$ -2R,5R-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

MS (FAB): 699 (M+H)⁺, 599, 499

Beispiel 128

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3S,4S-diol

5

MS (FAB/LiI): 717 (M+Li)⁺

Beispiel 129

10 N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-cyclohexylglycin>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

MS (FAB): 801 (M+Na)⁺, 779 (M+H)⁺, 679

15 **Beispiel 130**

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-asparaginyll>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

20 MS (FAB): 729 (M+H)⁺, 629

Beispiel 131

25 N,N'-Bis-<L-valyl>-2S,5S-diamino-1,6-dicyclohexyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

Beispiel 132

30 N,N'-Bis-<N⁶-benzoxycarbonyl-L-lysyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Beispiel 133

35 N,N'-Bis-<glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol-dihydrochlorid

MS (FAB): 415 (M+H)⁺,

Beispiel 134

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-glycyl>-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3S,4S-diol

5

MS (FAB): 615 (M+H),

Die nachfolgenden Verbindungen der Beispiele 135-140 wurden analog der Synthesen gemäß den Beispielen 23 bzw. 24 erhalten.

10

Beispiel 135

Bis-<N-((N²-tert.-butoxycarbonyl-L-lysyl)-L-leucyl)-2S-amino-3-phenyl-propyl>-amin-trihydrochlorid

15

MS (FAB): 966 (M+H)⁺

Beispiel 136

20

Bis-<N-(tert.-butoxycarbonyl-2S-amino-3-cyclohexyl-propyl>-amin-hydrochlorid

MS (FAB): 496 (M+H)⁺

25

Beispiel 137

Bis-<N-(L-leucyl)-2S-amino-3-phenyl-propyl>-amin-trihydrochlorid

30

MS (FAB): 510 (M+H)⁺

Beispiel 138

35

Bis-<N-(tert.-butoxycarbonyl-L-leucyl)-2S-amino-3-phenyl-propyl>-amin

MS (FAB): 710 (M+H)⁺

Beispiel 139

Bis-<2S-amino-3-phenyl-propyl>-amin-trihydrochlorid

5 MS (FAB): 284 (M+H)⁺

Beispiel 140

10 Bis-<N-(benzyloxycarbonyl-L-valyl)-2S-amino-3-phenyl-propyl>-amin

MS (FAB): 750 (M+H)⁺

Beispiel 141

15

Bis-<N-tert.-butoxycarbonyl-2S-amino-3-methyl-butyl>-amin-hydrochlorid

Synthese analog Beispiel 25

20

MS (FAB): 388 (M+H)⁺

Beispiel 142

25 N,N'-Bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-3S,6S-diamino-1,8-di-(4-pyridyl)-octan-4R,5R-diol

Synthese analog zu Beispiel 13 aus 27a

30

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0,83 (m, 12H); 1,14 (s, 18H);
1,66 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,50-2,78 (m, 4H);
2,86 (m, 2H); 3,06-3,63 (m, 10H); 4,02 (m, 2H); 4,14 (m, 2H);
4,69 (m, 2H); 7,30-7,60 (m, 14H); 7,74 (d, 8Hz, 2H); 7,87
35 (m, 2H); 8,16 (m, 2H); 8,32 (d, 8Hz, 2H); 8,58 (m, 4H)

MS (FAB): 1161 (M+H)⁺

Beispiel 143

N,N'-Bis-<(2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-1,4-diamino-butan-2R,3R-diol

5

Synthese analog zu Beispiel 13 aus 112a

NMR (270 MHz, DMSO $\langle D_6 \rangle$): 0,82 (d, 6Hz, 12H); 1,17 (s, 18H);
1,92 (m, 2H); 2,92-3,08 (m, 4H); 3,16-3,53 (m, 10H); 3,53
10 (dd, 12,8Hz, 8,8Hz, 2H); 4,11 (dd, 8,0Hz, 7,2Hz, 2H); 4,55
(d, 4,8Hz, 2H); 7,38-7,67 (m, 10H); 7,80 (m, 2H); 7,92
(m, 2H); 8,12 (d, 8,4Hz, 2H); 8,20 (d, 8Hz, 2H)

MS (FAB): 973 (M+Na)⁺ ; 951 (M+H)⁺

15

Beispiel 144

N,N'-Bis-<tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl>-1,4-diamino-butan

20

Synthese analog zu Beispiel 6

NMR (270 MHz, DMSO $\langle D_6 \rangle$): 0,83 (d, 6Hz, 12H); 1,28 (s, 18H);
1,39 (m, 4H); 1,91 (m, 2H); 2,74 (dd, 12,8Hz, 9,6Hz, 2H);
25 2,89-3,16 (m, 6H); 4,08-4,23 (m, 4H); 7,02 (d, 8Hz, 2H);
7,14-7,30 (m, 10H); 7,63 (d, 8,4Hz, 2H); 7,95 (m, 2H)

MS (FAB): 781 (M+H)⁺, 681, 581

Beispiel 145

30

N,N'-Bis-<L-phenylalanyl-L-valyl>-1,4-diamino-butan-dihydrochlorid

35 Synthese analog zu Beispiel 16 aus 144

MS (FAB): 581 (M+H)⁺

Beispiel 146

N,N'-Bis-(<2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl>-1,4-diamino-butan

5

Synthese analog zu Beispiel 13

NMR (270 MHz, DMSO $\langle D_6 \rangle$): 0,82 (d, 6Hz, 12H); 1,19 (s, 18H);
1,32 (m, 4H); 1,89 (m, 2H); 2,98 (m, 4H); 3,32 (m, 2H);
10 3,42 (m, 6H); 3,54 (dd, 12,8Hz, 8Hz, 2H); 4,04 (t, J=8Hz,
2H); 7,38 (m, 4H); 7,53 (m, 6H); 7,79 (m, 2H); 7,92 (m,
2H); 8,08 (d, 8Hz, 2H); 8,21 (m, 2H)

15

MS (FAB): 941 (M+Na)⁺, 919 (M+H)⁺

Beispiel 147

N,N'-Bis-(tert.butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-
3S,6S-diamino-1,8-diphenyl-octan-4R,5R-diol

20

Synthese analog Beispiel 6 aus

3S,6S-diamino-1,8-diphenyl-octan-4R,5R-diol-dihydrochlorid
(Letztere Verbindung wurde analog Beispiel 2, 2b, 2c und 2e
aus 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol und
25 Benzylolithium dargestellt)

MS (FAB(LiI)): 1027 (M+Li)⁺, 927, 827

NMR (270 MHz, DMSO $\langle D_6 \rangle$): 0,88 (m, 12H); 1,28 (s, 18H);
1,57-1,86 (m, 4H); 2,01 (m, 2H); ca 2,4-2,6 (m, ca 4H);
2,75 (dd, 11Hz, 14Hz, 2H); 2,98 (dd, 14 Hz, 4Hz, 2H); ca
3,32 (m, ca 2H); 4,06-4,26 (m, 4H); 4,32 (dd; 6Hz, 8Hz,
2H); 4,62 (m, 2H); 7,0 (d, 8Hz, 2H); 7,10-7,32 (m, 20H);
7,62 (d, 10Hz, 2H); 7,75 (d, 8Hz, 2H);

35

Beispiel 148

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-diphenyl-octan-4R,5R-diol-dihydrochlorid

5

Synthese analog zu Beispiel 16 aus 147

MS (FAB): 321 (M+H)+, 843 (M+Na)+, 803

10 **Beispiel 149**

N,N'-Bis-(2S-(1,1 dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl>-L-valyl)-3S,6S-diamino-1,8-diphenyl-octan-4R,5R-diol

15

Synthese analog zu Beispiel 13 und 147

MS (FAB(LiI)): 1165 (M+Li)+

20 NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,92 (d, 7Hz, 12H); 1,13 (s, 18H);
1,6-1,85 (m, 4H); 2,04 (m, 2H); 2,40-2,64 (m, 4H); 2,82
(dm, 14Hz, 2H); 3,18 (m, 2H); 3,32-3,52 (m, 6H); 3,58(m,
2H); 4,08 (m, 2H); 4,22 (t, 8Hz, 2H); 7,1-7,56 (m, 20H);
7,72 (dd, 4Hz, 2H); 7,88 (m, 2H); 8,14 (m, 2H); 8,32 (d,
25 8Hz, 2H)

Beispiel 150

30 N,N'-Bis-(tert.butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-
6S,9S-diamino-tetradecan-7R,8R-diol

Synthese analog Beispiel 6 aus
6S,9S-diamino-tetradecan-7R,8R-diol-dihydrochlorid
(Letztere Verbindung wurde analog Beispiel 2, 2b, 2c und 2e
35 aus 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol und
n-Butyllithium dargestellt)

MS (FAB(LiI)): 959 (M+Li)⁺

5 NMR (270 MHz, DMSO-D₆): 0,76-0,91 (m, 18H); 1,12-1,54 (m, 16H); 1,28 (s, 18H); 1,98 (m, 2H); 2,74 (dd, 12Hz, 14Hz, 2H); 2,87 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 3,22 (m, 2H); 3,98 (m, 2H); 4,14-4,32 (m, 4H); 4,46 (s, 2H); 7,0 (d, 8Hz, 2H); 7,14-7,31 (d, 4Hz, 10H); 7,38 (d, 9Hz, 2H); 7,70 (d, 9Hz, 2H)

10 Beispiel 151

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-valyl)-6S,9S-diamino-tetradecan-7R,8R-diol-dihydrochlorid

15 Synthese analog zu Beispiel 16 aus 150

MS (FAB): 753 (M+H)⁺, 775 (M+Na)⁺, 735

20 Beispiel 152

N,N'-Bis-(<2S-(1,1 dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl>-L-valyl)-6S,9S-diamino-tetradecan-7R,8R-diol

25

Synthese analog zu Beispiel 13 und 150

MS (FAB(LiI)): 1097 (M+Li)⁺

30 NMR (270 MHz, DMSO-D₆): 0,76 (m, 6H); 0,88 (d, 7Hz, 12H); 1,12 (s, 18H); ca 1,10-1,54 (m, 16H); 2,02 (m, 2H); 2,82 (dd, 12Hz, 2Hz, 2H); 3,16 (dd, 12Hz, 16Hz, 2H); 3,24 (m, 2H); 3,36-3,52 (m, 4H); 3,58 (dd, 8Hz, 13Hz, 2H); 3,98 (m, 2H); 4,16 (t, 6Hz, 2H); 4,44 (s, 2H); 7,18 (d, 10Hz, 2H);
35 7,42-7,48 (m, 4H); 7,49-7,62 (m, 4H); 7,81 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,20 (d, 8Hz, 2H); 8,30 (d, 8,4Hz, 2H)

Beispiel 153

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valyl)-
2S,5S-diamino-1,6-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-hexan-3R,
4R-diol

Synthese analog Beispiel 6 aus

2S,5S-diamino-1,6-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-hexan-
3R,4R-diol-dihydrochlorid (Letztere Verbindung wurde analog
Beispiel 2, 2b, 2c und 2e aus
1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol und
3,4-Methylenedioxyphenyllithium dargestellt)

MS (FAB): 1103 (M+Na)+, 1081 (M+H)+

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,73 (d, 6H, 6H); 0,76 (d, 6H, 6H); 1,28 (s, 18H); 1,87 (m, 2H); 2,52-2,78 (m, 6H); 2,91 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 3,26 (m, 2H); 4,11-4,22 (m, 4H); 4,35 (m, 2H); 4,66 (m, 2H); 5,84 (s, 2H); 5,86 (s, 2H); 6,63 (d, 8Hz, 2H); 6,69 (d, 8Hz, 2H); 6,75 (s, 2H); 6,99 (d, 9Hz, 2H); 7,13-7,33 (m, 10H); 7,45 (d, 9Hz, 2H); 7,59 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 154

N,N'-Bis-(L-Phenylalanyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog zu Beispiel 16 aus 153

MS (FAB): 881 (M+H)+, 863

Beispiel 155

N,N'-Bis-(<2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl>-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog zu Beispiel 13 und 153

MS (FAB): 1241 (M+Na)⁺, 1219 (M+H)⁺

5 NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆): 0,73 (d, 7Hz, 6H); 0,78 (d, 7Hz, 6H); 1,10 (s, 18H); 1,89 (m, 2H); 2,55-2,72 (m, 4H); 2,79 (dm 14Hz, 2H); 3,08 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); ca 3,22-3,43 (m, ca 6H); 3,58 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 4,07 (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,49 (m, 2H); 5,75 (s, 2H); 5,78 (s, 2H); 6,68 (s, 2H); 6,80 (s, 2H); 7,25 (d, 9Hz, 2H); 7,39-7,45 (m, 4H); 7,54 (m, 6H); 7,80 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,15-8,25 (m, 4H)

Beispiel 156

15 N,N'-Bis-(*<*2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl>-L-isoleucyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 13

20

MS (FAB): 1181 (M+Na)⁺

25 NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆): 0,63 (d, 7Hz, 6H); 0,73 (t, 7Hz, 6H); 0,99 (m, 2H); 1,11 (s, 18H); 1,32 (m, 2H); 1,64 (m, 2H); 2,63-2,88 (m, 6H); 3,07 (dd, 15Hz, 11Hz, 2H); ca 3,28-3,43 (m, ca 6H); 3,58 (dd, 14Hz, 9Hz, 2H); 4,09 (t, 8Hz, 2H); 4,48-4,62 (m, 4H); 7,03 (m, 2H); 7,12-7,31 (m, 10H); 7,43 (m, 4H); 7,54 (m, 4H); 7,81 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,15-8,25 (m, 4H)

30

Beispiel 157

35 N,N'-Bis-(N²-<hexadecyl-sulfonyl>-L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 11 und 58

MS (FAB): 1330 (M+H)⁺

Beispiel 158

N,N'-Bis-(N²-<tetradecanoyl>L-lysyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

5

Synthese analog Beispiel 11 und 58

MS (FAB): 1174 (M+H)⁺

10

Beispiel 159

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-asparaginyll)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

15

Synthese analog Beispiel 6

MS (FAB): 1045(M+Na)⁺

20

NMR (270MHz, DMSO-d₆): 1,27 (s, 18H); 2,20-2,78 (m, 10H); 2,90 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 4,14 (m, 2H); 4,28 (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,64 (s, 2H); 6,88 (s, 4H); 7,02-7,37 (m, 24H); 8,04 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 160

25

N,N'-Bis-(L-phenylalanyl-L-asparaginyll)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 16 aus 159

30

MS(FAB): 823 (M+H)⁺

Beispiel 161

35

N,N'-Bis-(<2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl>L-asparaginyll)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 13

MS (FAB): 1183 (M+Na)⁺

5 NMR (270MHz, DMSO-D₆): 1,17 (s, 18H); 2,22 (m, 2H);
2,37-2,76 (m, 10H); 2,90 (m, 2H); 3,25 (m, 4H); 3,58 (m,
2H); 4,25 (m, 2H); 4,40 (m, 2H); 4,62 (m, 2H); 6,93-7,60
(m, 24H); 7,77 (m, 2H); 7,90 (m, 2H); 8,22 (d, 8Hz, 2H);
8,33 (d, 8Hz, 2H);

10

Beispiel 162

N,N'-Bis-(<2-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-
(4-pyridyl)-propionyl>L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-
15 hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid

Synthese analog Beispiel 13.

2-(1,1-Dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(4-pyridyl)-
propionsäure wurde als Racemat in die Kupplung eingesetzt;
20 die diastereomeren Produkte wurden chromatographisch
getrennt.

Rf-Werte: Laufmittel Essigester/Methanol/Eisessig 60/40/1

25 a) R_f = 0,50
b) R_f = 0,44
c) R_f = 0,33

MS (FAB):

30

a) Isomer 1: 1055(M+Na)⁺ 1033 (M+H)⁺
b) Isomer 2: 1055(M+Na)⁺ 1033 (M+H)⁺
c) Isomer 3: 1055(M+Na)⁺

35 NMR (270 MHz, DMSO-D₆):

5 a) Isomer 1: 0,68 (d, 7Hz, 6H); 0,74 (d, 7Hz, 6H); 1,19 (s, 18H); 1,83 (m, 2H); 2,53-2,94 (m, 10H); ca. 3,2-3,45 (m, ca. 10H); 3,53 (dd, 14Hz, 9Hz, 2H); 4,06 (dd, 9Hz, 7Hz, 2H); 4,52 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 7,10-7,25 (m, 8H); 7,28 (d, 6Hz, 4H); 7,53 (d, 9Hz, 2H); 8,19 (d, 9Hz, 2H); 8,46 (d, 6Hz, 4H)

10 b) Isomer 2: 0,38, 0,44, 0,65, 0,73 (4d, je 7Hz, je 3H); 1,18 1,28 (2s, je 9H); 1,70-1,88 (m, 2H); 2,54-3,05 (m, ca. 11H); 3,15-3,60 (m, ca. 10H); 3,87 (dd, 8Hz, 6Hz, 1H); 4,03 (dd, 9Hz, 7Hz, 1H); 4,36-4,52 (m, 2H); ca. 4,4-5,0 (1H); 7,00-7,30 (m, 14H); 7,41, 7,58, 8,18, 8,27 (4d, je 9Hz, je 1H); 8,43, 8,46 (2d, je 6Hz, je 1H)

15 c) Isomer 3: 0,34 (d, 7Hz, 6H), 0,40 (d, 7Hz, 6H); 1,31 (s, 18H); 1,73 (m, 2H); 2,60-3,07 (m, 12H); 3,26 (s, 2H); 3,38-3,58 (m, 4H); 3,81 (dd, 8Hz, 6Hz, 2H); 4,42 (m, 2H); ca. 4,3-5,3 (2H); 7,03-7,30 (m, 14H); 7,43 (d, 9Hz, 2H); 8,28 (d, 9Hz, 2H); 8,43 (d, 6Hz, 4H)

20

Beispiel 163

25 N,N'-Bis-($\langle$ 2-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(N-oxido-4-pyridyl)-propionyl $\rangle$ -L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 162.

2-(1,1-Dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(N-oxido-4-pyridyl)-propionsäure entsteht aus der Vorstufe
 30 2-(1,1-Dimethylethyl-thio-methyl)-3-(4-pyridyl)-propionsäure durch Oxidation mit drei anstatt mit zwei Äquivalenten an Oxone, wie im Beispiel 162.

35 MS(FAB): 1065 (M+H)⁺

Kaliumperoxo-
monosulfat
(Oxone®)

Beispiel 164

N,N'-Bis-($\langle$ Bis-(1,1-dimethylethyl-thio-methyl)-acetyl $\rangle$ L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

5

Synthese analog Beispiel 13. Die Synthese der Bis-(1,1-dimethylethyl-thio-methyl)-essigsäure erfolgte aus Bis-(hydroxymethyl)-malonsäurediethylester durch Reaktion mit Bromwasserstoff und nachfolgender Substitution der erhaltenen β,β' -Dibromisobuttersäure mit Kalium-tert.-butylsulfid.

10

MS (FAB): 990 (M+H)⁺

15

NMR (270 MHz, CDCl₃): 0,59 (d, 7Hz, 6H); 0,85 (d, 7Hz, 6H); 1,29 (s, 18H); 1,33 (s, 18H); 2,16 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,70-3,02 (m, 14H); 3,48 (br.s, 2H); 4,13 (m, 2H); 4,28 (m, 2H); 5,33 (d, 8Hz, 2H); 6,47 (d, 8Hz, 2H); 7,20-7,28 (m, 10H)

20

Beispiel 165

N,N'-Bis-($\langle$ Bis-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-acetyl $\rangle$ L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

25

Synthese analog Beispiel 164 und 13

MS (FAB): 1118 (M+H)⁺

30

Beispiel 166

N,N'-Bis-($\langle$ 1-naphthyl $\rangle$ -acetyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

35

Synthese analog Beispiel 58

MS (FAB): 834 (M+H)⁺

Beispiel 167

N,N'-Bis-(<1-naphthyloxy>-acetyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

5

Synthese analog Beispiel 58

MS (FAB): 866 (M+H)⁺

10 **Beispiel 168**

N,N'-Bis-(<2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl-propionyl>L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(4-tert.-butylphenyl)-hexan-3R,4R-diol

15

Synthese analog Beispiel 6 aus 2S,5S-diamino-1,6-bis-(4-tert.-butylphenyl)-hexan-3R,4R-diol-dihydrochlorid (Letztere Verbindung wurde analog Beispiel 2, 2b, 2c und 2e aus 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol und 4-Tert.-butylphenyllithium dargestellt)

20

MS (FAB): 1265 (M+H)⁺

25

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): 0,67 (d, 7Hz, 6H); 0,76 (d, 7Hz, 6H); 1,09 (s, 18H); 1,11 (s, 18H); 1,87 (m, 2H); 2,60-2,85 (m, 6H); 3,08 (dd, 14Hz, 12Hz, 2H); 3,25-3,50 (m, 8H); 3,60 (dd, 14Hz, 9Hz, 2H); 4,06 (m, 2H); 4,52 (m, 2H); 7,10-7,22 (m, 8H); 7,27 (d, 9Hz, 2H); 7,34-7,62 (m, 8H); 7,80 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,22 (d, 8Hz, 4H)

30

Beispiel 169

N,N'-Bis-(<2S-(1,1-dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl>L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-bis-(2,4-dimethoxyphenyl)-hexan-3R,4R-diol

35

Example 179

N,N'-Bis-(di-(1-naphthylmethyl)-acetyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

5

Synthesis analog Example 58

MS (FAB): 1165 (M+Na)⁺, 1143 (M+H)⁺

10

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.36 (d, 7Hz, 6H); 0.42 (d, 7Hz, 6H); 1.62 (m, 2H); 2.57-2.80 (m, 4H); 2.90-3.42 (m, ca. 12H); 3.96 (t, 8Hz, 2H); 4.38 (m, 2H); 4.63 (m, 2H); 6.98-7.54 (m, 30H); 7.67-7.96 (m, 12H)

15

Example 180

N,N'-Bis-[12-(tert.-butoxycarbonylamino)-dodecanoyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

20

Synthesis analog Example 58

MS (FAB): 1115 (M+Na)⁺, 1093 (M+H)⁺, 393

25

NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.68 (d, 7Hz, 6H); 0.72 (d, 7Hz, 6H); 1.10-1.54 (m, 54H); 1.82 (m, 2H); 2.08 (m, 4H); 2.55-2.82 (m, 4H); 2.88 (m, 4H); 3.25 (m, 2H); 4.04 (m, 2H); 4.42 (m, 2H); 4.67 (m, 2H); 6.73 (m, 2H); 7.05-7.22 (m, 5H); 7.32 (d, 9Hz, 2H); 7.58 (d, 9Hz, 2H)

30

Example 181

N,N'-Bis-[Benzyloxycarbonyl-L-valyl]-2S,4-diamino-1,5-diphenyl-pentane-3-ol

35

Synthesis analog Example 6 from Example 174

MS (FAB): 759 (M+Na)⁺ 737 (M+H)⁺

Example 182

N,N'-Bis-[L-3-(2-naphthyl)-alanyl-L-valyl]-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol-dihydrochloride

5

Synthesis analog Example 16

MS (FAB: 893 (M+H)⁺

10 Example 183

N,N'-Bis-([Bis-(1,1-dimethylethyl-sulfinylmethyl)-acetyl]-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexane-3R,4R-diol

15 Synthesis from Example 164 by oxydation with m-chloroperbenzoic acid

MS (FAB): 1055 (M+H)⁺

20 Additional data:
Example 166

25 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.68 (d, 6Hz, 6H); 0.71 (d, 6Hz, 6H); 1.88 (m, 2H); 2.26 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 2.76 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3.29 (m, 2H); 3.84 (d, 16Hz, 2H); 4.05 (d, 16Hz, 2H); 4.12 (dd, 8Hz, 6Hz, 2H); 4.45 (m, 2H); 4.7 (m, 2H); 7.1-7.22 (m, 10H); 7.40-7.56 (m, 10H); 7.81 (dd, 8Hz, 2Hz, 2H); 7.87-7.96 (m, 4H); 8.08 (m, 2H)

30 Example 167

35 NMR (270 MHz, DMSO <D₆>): 0.69 (d, 7Hz, 6H); 0.73 (d, 7Hz, 6H); 1.93 (m, 2H); 2.64 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 2.80 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3.30 (m, 2H); 4.24 (dd, 9Hz, 6Hz, 2H); 4.50 (m, 2H); 4.68 (d, 15Hz, 2H); 4.77 (d, 15Hz, 2H); 4.79 (m, 2H); 6.92 (d, 8Hz, 2H); 7.02-7.24 (m, 10H); 7.42 (t, 3Hz, 2H); 7.48-7.6 (m, 6H); 7.68 (d, 10Hz, 2H); 7.75 (d, 8Hz, 2H); 7.90 (m, 2H); 8.24 (m, 2H)

Example 168

5 NMR (270 MHz, DMSO $\langle D_6 \rangle$): 0.67 (d, 7Hz, 2H); 0.76 (d, 7Hz, 2H); 1.09 (s, 18H); 1.88 (m, 2H); 2.50 (s, 18H); 2.59-2.86 (m, 6H); 3.09 (dd, 14Hz, 12Hz, 2H); 3.23-3.50 (m, 8H); 3.59 (dd, 14Hz, 8Hz, 2H); 4.05 (t, 8Hz, 2H); 4.52 (m, 2H); 7.08-7.22 (m, 8H); 7.28 (d, 9Hz, 2H); 7.33-7.46 (m, 4H); 7.46-7.62 (m, 4H); 7.80 (m, 2H); 7.92 (m, 2H); 8.23 (d, 8Hz, 4H)

10

Example 169

15 NMR (270 MHz, DMSO $\langle D_6 \rangle$): 0.72 (d, 6Hz, 6H); 0.77 (d, 6Hz, 6H); 1.09 (m, 18H); 1.90 (m, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.7-2.9 (m, 4H); 3.02 (m, 2H); 3.25-3.4 (m, ca. 6H); 3.47 (s, 6H); 3.52-3.65 (m, 2H); 3.74 (s, 6H); 4.02 (m, 2H); 4.43-4.58 (m, 4H); 6.28 (dd, 8Hz, 2Hz, 2H); 6.38 (d, 2Hz, 2H); 7.1 (d, 8Hz, 4H); 7.40-7.45 (m, 4H); 7.45-7.62 (m, 4H); 7.8 (m, 2H); 7.91 (m, 2H)

20

Example 171

25 NMR (270 MHz, DMSO $\langle D_6 \rangle$): 0.68 (d, 7Hz, 6H); 0.72 (d, 7Hz, 6H); 1.15-1.36 (m, 28H); 1.36-1.60 (m, 8H); 1.83 (m, 2H); 2.09 (m, 4H); 2.55-2.83 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 4.05 (dd, 7Hz, 8Hz, 2H); 4.42 (m, 2H); 4.68 (m, 2H); 7.05-7.22 (m, 5H); 7.36 (d, 9Hz, 2H); 7.59 (d, 9Hz, 2H); 7.78 (m, 6H)

- Synthese analog Beispiel 6 aus
2S,5S-Diamino-1,6-bis-(2,4-dimethoxyphenyl)-hexan-3R,4R-
diol-dihydrochlorid (Letztere Verbindung wurde analog
Beispiel 2, 2b, 2c und 2e aus
5 1,2R-5R,6-Diepoxy-3,4-O-isopropyliden-3R,4R-diol und
2,4-Dimethoxyphenyllithium dargestellt)

MS (FAB): 1250 (M+H)⁺

10 **Beispiel 170**

N,N'-Bis-(2<4-pyridyl>ethylsulfonyl-L-valyl)-2S,5S-
diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

15 **Synthese analog Beispiel 58**

MS (FAB): 836 (M+H)⁺

Beispiel 171

20

N,N'-Bis-(12-amino-dodecanoyl-L-valyl)-2S,5S-diamino-
1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 58

25

MS (FAB): 892 (M+H)⁺

Beispiel 172

- 30 N,N'-Bis-(<2-chinolylylcarbonyl>-L-valyl)-2S,5S-diamino-
1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 58

- 35 MS (FAB): 831 (M+Na)⁺, 809 (M+H)⁺

5 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 0,80 (d, 7Hz, 6H); 0,84 (d, 7Hz, 6H); 2,65 (dd, 14Hz, 4Hz, 2H); 2,83 (dd, 14Hz, 10Hz, 2H); 3,34 (m, 2H); 4,43 (dd, 6Hz, 9Hz, 2H); 4,55 (m, 2H); 4,80 (m, 2H); 6,86 (m, 2H); 7,07 (t, 8Hz, 4H); 7,22 (d, 8Hz, 4H); 7,74 (m, 2H); 7,89 (m, 4H); 7,89 (m, 4H); 8,12 (d, 8Hz, 2H); 8,19 (m, 4H); 8,57 (d, 9Hz, 2H); 8,61 (d, 9Hz, 2H)

Beispiel 173

10

N,N'-Bis-(<2-chinolylylcarbonyl>-L-asparaginy)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol

Synthese analog Beispiel 58

15

MS (FAB): 861 (M+Na)⁺

20 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 2,33-2,78 (m, 8H); 3,30 (m, 2H); 4,33 (m, 2H); 4,70 (m, 4H); 4,70 (m, 4H); 6,80-8,22 (m, 26H); 8,59 (d, 8Hz, 2H), 8,92 (d, 8Hz, 2H)

Beispiel 174

25 N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-2S,4-diamino-1,5-diphenyl-pentan-3-ol

30 2,3 g Tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanal wurden in 10 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe (bei 0 °C) von 0,05 ml Tetramethylguanidin und einer Lösung von 2,42 g 2-Nitro-1-phenylethan in 2 ml Ethanol ließ man auf RT erwärmen und rührte über Nacht. Die Lösung wurde eingeeengt, das zurückbleibende helle Öl (4,8 g) direkt weiter verwendet.

35

4,7 g des oben erhaltenen Öls wurden in 70 ml Ethanol gelöst. Nach Zusatz von 0,1 ml Eisessig und 1 g

Raney-Nickel wurde die Lösung 16 h bei 50 °C und 25 atm Wasserstoff im Glaseinsatz im Autoklaven geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Eluat zu einem Öl eingedampft. Den Rückstand löste man in Wasser/1n HCL und extrahierte 4x mit Essigester. Der Essigester-Extrakt wurde eingeeengt und direkt weiter verwendet (2,6 g).
2,57 g der oben erhaltenen Aminoverbindung wurden in 25 ml Dioxan bei RT gelöst. Nach Zusatz von 0,86 ml Triethylamin und 1,7 g Di-tert.-butyldicarbonat rührte man weitere 30 min.. Die Lösung wurde aufkonzentriert, der Rückstand mit Eiswasser, Essigester und KHSO₄-Lösung bis pH2 versetzt. Die Essigester-Phase wurde mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 3,3 g eines Öls. Dieses wurde durch Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/Methanol/Eisessig 100/3/0,3) weiter gereinigt. Man erhielt 2,2 g Produkt als Gemisch der Diastereomeren.

MS (FAB): 471 (M+H)⁺, 371, 315

Beispiel 175

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-1,3-diaminopropan

MS (FAB): 495 (M+Na)⁺; 473 (M+H)⁺

NMR (270 MHz, CDCl₃): 0,97 (d, 6Hz, 12H); 1,45 (s, 18H); 1,70 (t, 6Hz, 2H); 2,03 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 3,58 (m, 2H); 3,88 (dd, 2H); 5,09 (d, 2H); 7,21 (s, 2H)

Beispiel 176

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-1,3-diaminopropan-2-ol

MS (FAB/LiCl): 495 (M+Li)⁺;

NMR (270 MHz, CDCl_3): 0,97 (dd, 12H); 1,45 (s, 18H); 2,04 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,90 (dd, 2H), 3,95 (m, 1H); 5,16 (dd, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,49 (s, 1H)

5 **Beispiel 177**

N,N'-Bis (tert.-butoxycarbonyl)-1,3-diaminoacetone

MS (FAB/LiCl): 493 ($\text{M}+\text{Li}$)⁺

10

NMR (270 MHz, CDCl_3): 0,98 (dd, 12H); 1,45 (s, 18H); 2,09 (m, 2H); 3,94 (dd, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,18 (s, 2H); 5,20 (d, 2H); 7,50 (s, 2H)

15 **Beispiel 178**

N,N'-Bis-(tert.-butoxycarbonyl)-1,4-diaminobutan-2-one

MS (FAB): 523 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; 501 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20

NMR (270 MHz, CDCl_3): 0,95 (m, 12H); 1,43 (d, 18H); 2,09 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 3,45 (m, 1H); 3,86 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 5,23 (d, 2H); (d, 2H); 6,91 (s, 1H); 7,17 (s, 1H)

25

Beispiele 175 - 178 wurden analog Beispiel 174 (Einführung der Boc-Schutzgruppe) dargestellt.