



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 231/00</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/42435 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. August 1999 (26.08.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/01131 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 1999 (22.02.99) (30) Prioritätsdaten: 198 07 360.7 21. Februar 1998 (21.02.98) DE 198 07 475.0 24. Februar 1998 (24.02.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AN-ALYTICON AG BIOTECHNOLOGIE PHARMAZIE [DE/DE]; Tegeler Weg 33, D-10589 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMBROSI, Horst-Dieter [DE/DE]; Schwarzmeerstrasse 22, D-10319 Berlin (DE). BINDSEIL, Kai, Uwe [DE/DE]; Crocusweg 10, D-14532 Stahnsdorf (DE). JAS, Gerhard [DE/DE]; Falkenhäuserweg 15, D-12249 Berlin (DE). MÜLLER-KUHRT, Lutz [DE/DE]; Wublitzweg 12a, D-14089 Berlin (DE). REISSBRODT, Rolf [DE/DE]; Gartenstrasse 7, D-38855 Wernigerode (DE). TROWITZSCH-KIENAST, Wolfram [DE/DE]; Am Hasengarten 8, D-38126 Braunschweig (DE). (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, DE, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>

(54) Title: MYXOCHELINES
(54) Bezeichnung: MYXOCHELINE

(57) Abstract

The invention relates to compounds of general formula (A), where R is COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³, CN, CH₂NR²R³, C(=O)-Z, CH₂-Z, or a substituent in accordance with formula (C), R⁴ is COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³, CN, CH₂NR²R³ or a substituent in accordance with formula (D), where R¹ is C_xH_{2x+1} with x = 1,2,3,4,5, -CH₂-C₆H₅ or -C₆H₅, R², R³ independently of each other are H, C_xH_{2x+1} with x = 1,2,3,4,5, -CH₂-C₆H₅ or -C₆H₅, Y independently of each other are benzoyl, formyl, acetyl, trifluoroacetyl, glycosyl or silyl; Z is an organic group linked via an O, N or S, and n is 1,2,3,4 or 5, and the absolute configuration at C* can be both S and R, as well as the salts of the compounds, especially alkali, alkaline-earth or ammonium salts, where R is not CH₂NH₂ or CN if n = 3 or 4 and R⁴ = formula (D) with Y = H, and R is not formula (C) with Y = H if n = 2,3,4,5 and R⁴ = formula (D) with Y = H, and R is not CH₂-OH or COOH if R⁴ = formula (D) with Y = H and n = 4 and the absolute configuration at the level of C* is S.

Reaktionssequenz zu den Stereophoren (R-lysin-Derivate) TO SIDEROPHERS (R-LYSINE DERIVATIVES)

(57) Zusammenfassung

Verbindung der allgemeinen Formel (A), wobei R = COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³, CN, CH₂NR²R³, C(=O)-Z, CH₂-Z oder ein Substituent gemäß Formel (C), R⁴ = COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³CN, CH₂NR²R³, oder ein Substituent gemäß Formel (D), R¹ = C_xH_{2x+1} mit x = 1,2,3,4,5, -CH₂-C₆H₅ oder -C₆H₅, R², R³ = unabhängig voneinander H, C_xH_{2x+1} mit x = 1,2,3,4,5, -CH₂-C₆H₅, -C₆H₅, Y = unabhängig voneinander Benzoyl, Formyl, Acetyl, Trifluoracetyl, Glycosyl oder Silyl, Z = eine über ein O,N,S gebundene organische Gruppe und n = 1,2,3,4 oder 5 ist und die absolute Konfiguration an C* sowohl S als auch R sein kann, sowie die Salze der Verbindungen, insbesondere Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, wobei R nicht CH₂NH₂ oder CN ist, wenn n = 3 oder 4 und R⁴ = Formel (D) mit Y = H und R nicht Formel (C) mit Y = H ist, wenn n = 2,3,4,5 und R⁴ = Formel (D) mit Y = H und R nicht CH₂-OH oder COOH ist, wenn R⁴ = Formel (D) mit Y = H und n = 4 und die absolute Konfiguration an C* S ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Myxocheline

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel A gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, Metallkomplexe, insbesondere Eisenkomplexe dieser Verbindungen gemäß Anspruch 10, Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 11, Verbindungen gemäß den Ansprüchen 12 bis 14, Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 15 und 16, Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 17, Verfahren zur Komplexierung von Metallionen und deren Verwendung gemäß den Ansprüchen 18 bis 20, sowie Verfahren zur Analytik von Bakterien gemäß Anspruch 21.

Als erster Siderophor aus der Lysin-Reihe wurde die Isolierung und die Synthese der (*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäure **7h** beschrieben [J.L. Corbin und W.A. Bulen, *Biochemistry* **8** (3), 757 (1969)]. An der GBF (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH) in Braunschweig gelang die Isolierung des Siderophors, (*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1-ol (Myxochelin A) **8h** [B. Kunze, N. Bedorf, W. Kohl, G. Höfle und H. Reichenbach, *Journal of Antibiotics*, **41** (1), 14, (1989)], sowie die Isolierung des (*S*)-2,6-Bis[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-1-amino-hexans [Myxochelin B, W. Trowitzsch-Kienast, B. Kunze, H. Irschik, V. Wray, H. Reichenbach, G. Höfle, 9. DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen, Berlin, (1991), Referateband S. 382]. Miller et. al. verwendeten u.a. die (*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäure **3h** für die Synthese von Konjugaten [M.S. Djarra, M.C. Lavoie, M. Jaques, I. Darwish, E.K. Dolence, J.A. Dolence, A. Ghosh, M. Ghosh, M.J. Miller and F. Malouin, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **40** (11), 2610, (1996)].

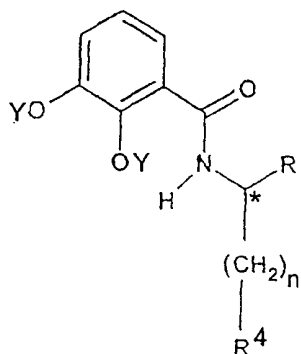
- 2 -

Auf der 25. Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker vom 10.-16. September 1995 wurden Verbindungen der gattungsgemäßen Art u.a. in Form von Myxochelin C der Öffentlichkeit vorgestellt (Kurzreferate und Teilnehmerverzeichnis der 25. Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Münster, 10. bis 16. September 1995).

Die internationale Patentanmeldung PCT/EP 96/02796 berichtet über den synthetischen Zugang zum Myxochelin C sowie zu den homologen Verbindungen. Zur biologischen Wirkung wird offenbart, daß es sich um tetra- und hexadentate Siderophore handelt, die enorm effektiv sind. Die Aufnahme der mit Eisen beladenen Siderophore durch Enterobakterien verläuft dabei offenbar nach einem vom Transportprotein tonB abhängigen Mechanismus.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, weitere Siderophore zur Verfügung zu stellen.

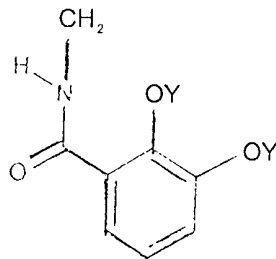
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel A



Formel (A)

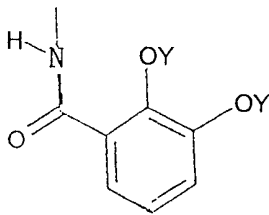
wobei

R = COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³, CN, CH₂NR²R³, C(=O)-Z, CH₂-Z oder ein Substituent gemäß Formel C



Formel (C)

R⁴ = COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³CN, CH₂NR²R³, oder ein Substituent gemäß Formel D



Formel (D)

- R¹ = C_xH_{2x+1} mit x = 1,2,3,4,5, -CH₂-C₆H₅ oder -C₆H₅;
 R²,R³ = unabhängig voneinander H, C_xH_{2x+1} mit x = 1,2,3, 4,5, -CH₂-C₆H₅, -C₆H₅
 Y = unabhängig voneinander Benzoyl, Formyl, Acetyl, Trifluoracetyl, Glycosyl oder Silyl;
 Z = eine über ein O,N,S gebundene organische Gruppe und

- 4 -

$n = 1, 2, 3, 4$ oder 5 ist

und die absolute Konfiguration an C^* sowohl S als auch R sein kann

sowie die Salze der Verbindungen, insbesondere Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze,

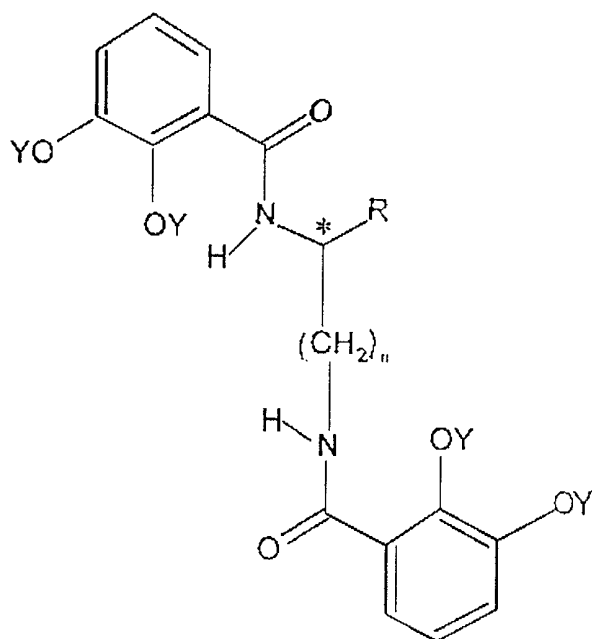
wobei R nicht CH_2NH_2 oder CN ist,

wenn $n = 3$ oder 4 und $R^4 = \text{Formel D mit } Y = H$

und R nicht Formel C mit $Y = H$ ist, wenn $n = 2, 3, 4, 5$ und $R^4 = \text{Formel D mit } Y = H$

und R nicht CH_2-OH oder $COOH$ ist, wenn $R^4 = \text{Formel D mit } Y = H$ und $n = 4$ und die absolute Konfiguration an C^* S ist

Insbesondere kommen erfindungsgemäß die folgenden Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel B in Betracht.



Formel (B)

Dies sind insbesondere die folgenden Verbindungen mit $Y = H$:

wenn $R = COOR^1$, insbesondere wenn $R^1 = CH_3$

(*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propansäuremethylester **6a**

(*S*)-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propansäuremethylester **6b**

(*R*)-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butansäuremethylester **6c**

(*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butansäuremethylester **6d**

(*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentansäuremethylester **6e**

(*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentansäuremethylester **6f**

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester **6g**

(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester **6h**

wenn $R = COOH$

(*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propansäure **7a**

(*S*)-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propansäure **7b**

- 6 -

(R)-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butansäure **7c***(S)*-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butansäure **7d***(R)*-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentansäure **7e***(S)*-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentansäure **7f***(R)*-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäure **7g**wenn R = CH₂-OH (Cheline der A-Reihe)*(R)*-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propan-1-ol **8a***(S)*-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propan-1-ol **8b***(R)*-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1-ol **8c***(S)*-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1-ol **8d***(R)*-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1-ol (Myxochelin D_R-A) **8e***(S)*-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1-ol (Myxochelin D-A) **8f***(R)*-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1-ol (Myxochelin A_R) **8g**wenn R = CONR²R³, insbesondere wenn R² = R³ = H*(R)*-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propansäureamid **9a***(S)*-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propansäureamid **9b***(R)*-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butansäureamid **9c***(S)*-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butansäureamid **9d***(R)*-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentansäureamid **9e***(S)*-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentansäureamid **9f***(R)*-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäureamid **9g***(S)*-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäureamid **9h**

Die die beweglichen H-Atome enthaltenden Gruppen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Diese können mittels Alkali-, Erdalkali-Metallen dargestellt werden oder auch als Ammoniumsalze vorliegen.

Als Zwischenverbindungen kommen erfindungsgemäß die folgenden Verbindungen in Betracht, wobei die Schutzgruppe Y insbesondere Benzyl ist:

- (*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propansäuremethylester **2a**
(*S*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propansäuremethylester **2b**
(*R*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butansäuremethylester **2c**
(*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butansäuremethylester **2d**
(*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäuremethylester **2e**
(*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäuremethylester **2f**
(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester **2g**
(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester **2h**
(*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propansäure **3a**
(*S*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propansäure **3b**
(*R*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butansäure **3c**
(*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butansäure **3d**
(*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäure **3e**
(*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäure **3f**
(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäure **3g**
(*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propan-1-ol **4a**
(*S*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propan-1-ol **4b**
(*R*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1-ol **4c**
(*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1-ol **4d**
(*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1-ol **4e**
(*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1-ol **4f**
(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1-ol **4g**
(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1-ol **4h**
(*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propansäureamid **5a**
(*S*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propansäureamid **5b**
(*R*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butansäureamid **5c**

- (*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butansäureamid **5d**
(*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäureamid **5e**
(*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäureamid **5f**
(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäureamid **5g**
(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäureamid **5h**

Als Zwischenverbindungen kommen weiterhin in Betracht alle gängigen und auf allgemein bekanntem Wege darstellbaren Derivate, die die beweglichen H-Atome der phenolischen und amidischen Gruppen ersetzen. Insbesondere sind hier zu nennen: Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Glycosyl-, Silyl-. Diese Gruppen besitzen die Eigenschaften, sowohl in vitro wie auch in vivo abspaltbar zu sein.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist R, R⁴ = COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³, CN oder CH₂NR²R³ und die absolute Konfiguration an C* sowohl *S* wie auch *R* sein kann.

Insbesondere kommen erfindungsgemäß die folgenden Verbindungen mit Y = H in Betracht:

wenn R, R⁴ = COOR¹, insbesondere wenn R¹ = CH₃

- (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäuredimethylester **16a**
(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäuredimethylester **16b**
(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäuredimethylester **16c**
(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäuredimethylester **16d**
(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäuredimethylester **16e**
(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäuredimethylester **16f**
(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäuredimethylester **16g**
(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäuredimethylester **16h**

wenn $R, R^4 = \text{COOH}$

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäure **17a**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäure **17b**

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäure **17c**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäure **17d**

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäure **17e**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäure **17f**

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäure **17g**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäure **17h**

wenn $R, R^4 = \text{CH}_2\text{-OH}$

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-diol **18a**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-diol **18b**

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-diol **18c**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-diol **18d**

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-diol **18e**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-diol **18f**

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-diol **18g**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-diol **18h**

wenn $R, R^4 = \text{C(=O)NR}^2\text{R}^3$, insbesondere wenn $R^2 = R^3 = \text{H}$

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäurediamid **19a**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäurediamid **19b**

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäurediamid **19c**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäurediamid **19d**

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäurediamid **19e**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäurediamid **19f**

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäurediamid **19g**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäurediamid **19h**

wenn $R, R^4 = \text{CN}$

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-dinitril **20a**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-dinitril **20b**

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-dinitril **20c**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-dinitril **20d**

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-dinitril **20e**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-dinitril **20f**

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-dinitril **20g**

(*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-dinitril **20h**

wenn $R, R^4 = \text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, insbesondere wenn $\text{R}^2\text{R}^3 = \text{H}$

(*R*)-1,4-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butan **21a**

(*S*)-1,4-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butan **21b**

(*R*)-1,5-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan **21c**

(*S*)-1,5-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan **21d**

(*R*)-1,6-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan **21e**

(*S*)-1,6-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan **21f**

(*R*)-1,7-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan **21g**

(*S*)-1,7-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan **21h**

Die die beweglichen H-Atome enthaltenden Gruppen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Diese können mittels Alkali-, Erdalkali-Metallen dargestellt werden oder auch als Ammoniumsalze vorliegen.

Als Zwischenverbindungen kommen erfindungsgemäß die folgenden Verbindungen in Betracht, wobei die Schutzgruppe Y insbesondere Benzyl ist:

(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäuredimethylester **10a**

- (*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäuredimethylester **10b**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäuredimethylester **10c**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäuredimethylester **10d**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäuredimethylester **10e**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäuredimethylester **10f**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäuredimethylester **10g**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäuredimethylester **10h**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäure **11a**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäure **11b**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäure **11c**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäure **11d**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäure **11e**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäure **11f**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäure **11g**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäure **11h**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-diol **12a**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-diol **12b**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-diol **12c**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-diol **12d**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-diol **12e**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-diol **12f**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-diol **12g**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-diol **12h**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäurediamid **13a**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäurediamid **13b**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäurediamid **13c**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäurediamid **13d**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäurediamid **13e**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäurediamid **13f**

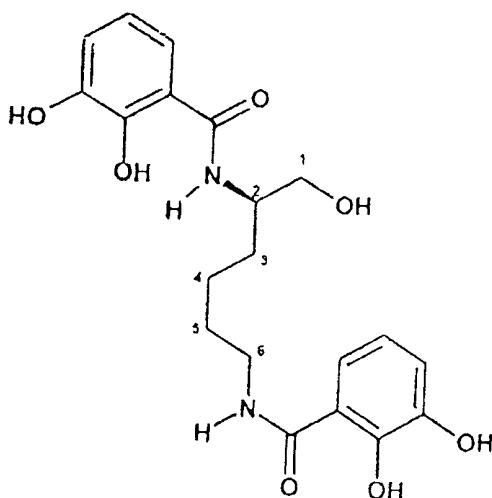
- (*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäurediamid **13g**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäurediamid **13h**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-dinitril **14a**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-dinitril **14b**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-dinitril **14c**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-dinitril **14d**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-dinitril **14e**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-dinitril **14f**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-dinitril **14g**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-dinitril **14h**
(*R*)-1,4-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan **15a**
(*S*)-1,4-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan **15b**
(*R*)-1,5-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan **15c**
(*S*)-1,5-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan **15d**
(*R*)-1,6-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan **15e**
(*S*)-1,6-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan **15f**
(*R*)-1,7-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan **15g**
(*S*)-1,7-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan **15h**

Als Zwischenverbindungen kommen weiterhin in Betracht alle gängigen und auf allgemein bekanntem Wege darstellbaren Derivate, die die beweglichen H-Atome der phenolischen und amidischen Gruppen ersetzen. Insbesondere sind hier zu nennen: Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Glycosyl-, Silyl-. Diese Gruppen besitzen die Eigenschaften, sowohl in vitro wie auch in vivo abspaltbar zu sein.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Eisenkomplexe der Verbindungen der allgemeinen Formel A, wobei die Eisenkomplexe eine UV/VIS - Absorption um $\lambda = 570$ nm aufweisen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch ein Verfahren herstellen, wobei man von kommerziell erhältlichen Ester-dihydrochloriden der 2,3-Diaminopropionsäure, der 2,4-Diaminobutansäure und der Aminosäuren Ornithin und Lysin ausgeht. Mittels bekannter Kopplungsmethoden der Organischen Chemie und speziell der Peptidchemie werden diese mit geschützten (vorzugsweise Benzyl) 2,3-Dihydroxy-benzoesäuren zu den entsprechenden Diamiden umgesetzt. Diese können nun basisch oder im sauren Milieu vorzugsweise mit Natronlauge zu den Carbonsäuren hydrolysiert und bei Bedarf mittels Lithiumaluminiumhydrid zu den Alkoholen reduziert werden oder mit gasförmigen Ammoniak zu den Carbonsäureamiden umgesetzt werden. Für die vorzugsweise Benzyl-geschützten Derivate führt die Hydrogenolyse der Verbindungen zu den freien Siderophoren gemäß der Erfindung der allgemeinen Formel (A) mit $Y = H$.

So kann man beispielsweise ausgehend vom (*R*)-2,6-Diamino-hexansäuremethylester-dihydrochlorid **1g** mit an sich bekannten Methoden, z.B. mittels TBTU-Kopplung [2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat] den (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester **6g**, die (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäure **7g**, das (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1-ol (Myxochelin A_R) **8g** und das (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäureamid **9g** herstellen.



8g

Dabei wird zunächst die bevorzugt Benzyl-geschützte 2,3-Dihydroxy-benzoesäure amidisch an die beiden NH_2 -Gruppen gebunden. Die derart geschützten Methylester können nun entweder unter basischen Bedingungen zu Carbonsäuren hydrolysiert, mittels LiAlH_4 zu Alkoholen reduziert oder mit NH_3 in die Carbonsäureamide überführt werden. Die Hydrogenolyse der dargestellten 2,3-Dibenzyl-oxy-benzoyl-Derivate mit Pd/C (10%) führt zu den oben genannten siderophoren Produkten. Das Schema 1 zeigt die Reaktionssequenz für die Synthese dieser Siderophore.

Die Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit R , $\text{R}^4 = \text{COOH}$, COOR^1 , CH_2OH , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$, CN , $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ erfolgt hierzu analog, wobei man entsprechend von den Diester-hydrochloriden der Aminosäuren Asparaginsäure und Glutaminsäure sowie der 2-Amino-hexan-1,6-disäure und der 2-Amino-heptan-1,7-disäure ausgeht. Die dargestellten Carbonsäureamide können mit Triphosgen zu den Dinitrilen dehydratisiert und diese wiederum mit Natriumborhydrid zu den Diaminen reduziert werden.

Das Schema 2 zeigt die Reaktionssequenz für die Synthese dieser Siderophore, dargestellt an Hand der Synthese der Asparaginsäure-Derivate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen mit siderophorer Struktur sind geeignet, von Bakterien aufgenommen zu werden. Dabei überwinden sie die bakterielle Zellwand in einem aktiven Transportvorgang. Insbesondere die Verbindungen (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäure-methylester **6g** und (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexancarbonsäure **7g** werden von den Bakterien besonders effektiv eingeschleust. Damit lassen sich gezielt Stoffe mit bestimmten Eigenschaften ins Innere solcher Bakterien transportieren. Dies können beispielsweise pharmakologisch oder biologisch wirksame Verbindungen sein, wie Arzneimittel oder Antibiotika etc. Es können jedoch möglicherweise auch höhermolekulare Strukturen sein, so z.B. Nukleinsäuren, die auf diese Art das entsprechende Bakterium zu transformieren vermögen, oder Strukturen von Antikörpern, die bestimmte Strukturen des Bakteriums erkennen, blockieren oder sonst modifizieren können. Dabei lassen sich die in die Zelle einzuschleusenden Verbindungen beispielsweise kovalent als Verbindung Z an bestimmte funktionelle Gruppen der erfindungsgemäßen Verbindungen direkt anheften bzw. über Spacer miteinander verknüpfen und dann in die Zelle des Bakteriums verbringen. Die angesprochene kovalente Bindung kann auch labil ausgestaltet sein, so daß durch intrazelluläre Vorgänge diese kovalente Bindung wieder gelöst wird und der Wirkstoff danach in seiner freien Form in der Zelle vorliegt (Drug targeting). Der Vorteil einer solchen Kopplung ist, daß die Wirkstoffe gezielt an den Wirkort herangeführt werden können, so daß sich hohe Wirkkonzentrationen erniedrigen und damit Risiken durch Nebenwirkungen reduzieren lassen. Die erfindungsgemäßen Konjugate können auch zur Herstellung von entsprechenden Arzneimitteln dienen.

Der Siderophor und die biologisch wirksame Verbindung können auch über einen Spacer miteinander verknüpft sein.

Die die beweglichen H-Atome enthaltenden Gruppen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Diese können mittels Alkali-, Erdalkali-Metallen dargestellt werden oder auch als Ammoniumsalze vorliegen.

Desweiteren kann R ein über ein N-, O- oder S-Atom gebundener Fluoreszenzmarker sein. Mit diesen Konjugaten konnte gezeigt werden, daß die Siderophore auf "aktiven Transportwegen" die Zellmembran überwinden. Desweiteren ermöglichen sie eine kinetische Erfassung der Eisenaufnahme.

Als Fluoreszenzmarker können unter anderem 7-Chlor-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol (NBD-Cl) oder N-Methylantranilsäure (NMA) eingesetzt werden.

Insbesondere kommen erfindungsgemäß die folgenden Konjugate in Betracht:

(3*S*,4*S*)-N³-{(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **23e**

(3*S*,4*S*)-N³-{(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **23f**

(3*S*,4*S*)-N³-{(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **23g**

(3*S*,4*S*)-N³-{(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **23h**.

Diese können durch Synthese aus der (3*S*,4*S*)-3-Amino-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure und der (*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäure **3e**, (*S*)-2,5-Bis-[(2,3-di-benzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäure **3f**, (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäure **3g** und (*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäure **3h** hergestellt werden.

Weiterhin kommen folgende Konjugate in Betracht:

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-[(2-*N*-methyl-benzoyl)amino]-hexan
25g

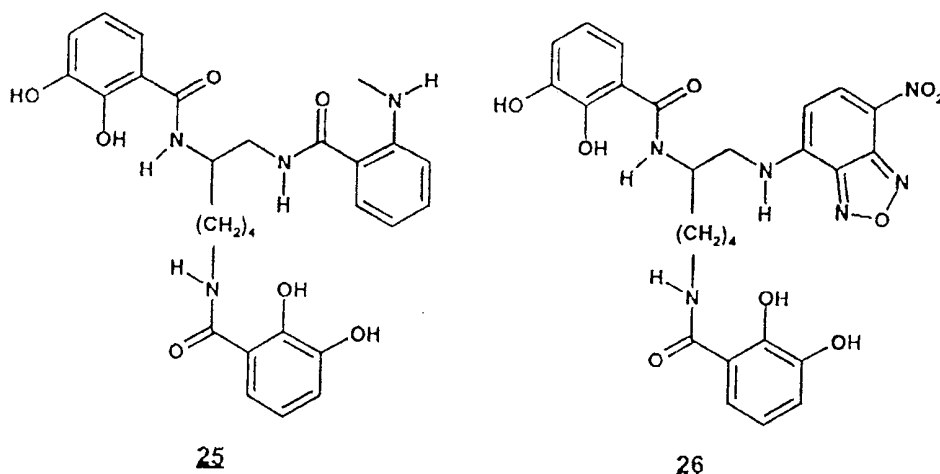
(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-[(2-*N*-methyl-benzoyl)amino]-hexan
25h

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-[7-(4-nitrobenz-2-oxy-1,3-diazolyl)amino]-hexan **26g**

(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-[7-(4-nitrobenz-2-oxy-1,3-diazolyl)amino]-hexan **26h**

Als Zwischenstufen kommen hierfür die (3*S*,4*S*)-*N*³-{(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxybenzoyl)amino]-pentanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **22e**, (3*S*,4*S*)-*N*³-{(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxybenzoyl)amino]-pentanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **22f**, (3*S*,4*S*)-*N*³-{(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxybenzoyl)amino]-hexanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **22g** bzw. (3*S*,4*S*)-*N*³-{(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxybenzoyl)amino]-hexanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **22h**, (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxybenzoyl)amino]-1-[(2-*N*-methyl-benzoyl)amino]-hexan **24g** bzw. (*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxybenzoyl)amino]-1-[(2-*N*-methyl-benzoyl)amino]-hexan **24h** in Betracht.

Die Darstellung der Konjugate **26g** und **26h** gelingt direkt durch Reaktion des (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-amino-hexans bzw. (*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-amino-hexans mit NBD-Cl.



Als Zwischenverbindungen kommen weiterhin in Betracht alle gängigen und auf allgemein bekanntem Wege darstellbaren Derivate, die die beweglichen H-Atome der phenolischen und amidischen Gruppen ersetzen. Insbesondere sind hier zu nennen: Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Glycosyl-, Silyl-.

Zusätzlich kann die Sulfonsäuregruppe in geeigneter Weise verestert oder amidiert vorliegen, wobei diese Verbindungen mit allgemein bekannten Methoden der Organischen Chemie dargestellt werden können. Darüberhinaus kann die Sulfonsäure in Form ihrer Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze vorliegen.

Die genannten Gruppen besitzen die Eigenschaften, sowohl in vitro wie auch in vivo abspaltbar zu sein ((Prodrug).

Das Schema 3 zeigt die Synthese des Konjugates **23g**.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Arzneimittel eingesetzt werden, dabei ist es empfehlenswert, eine wirksame Menge mindestens einer der Verbindungen mit der Formel A, Gemische davon mit pharmazeutischen Hilfsmitteln und/oder Trägerstoffen zu versehen. Die Wahl der Hilfsmittel erfolgt unter anderem nach galenischen Gesichtspunkten, die wiederum abhängig sein können von der Applikation der Arzneimittel. Grundsätzlich ist es möglich, die Verbindungen in gelöster oder fester Form in entsprechenden Darreichungsformen zu applizieren.

Die Arzneimittel können insbesondere bei therapeutischen Ansätzen verwendet werden, bei denen die Erkrankungen durch fehlerhaften Metallionenstoffwechsel hervorgerufen werden. Dies kann insbesondere bei einem Eisen- oder Aluminiumstoffwechselfehler angezeigt sein. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel bewirken eine Komplexierung der Metallionen, insbesondere von Eisen- oder Aluminiumionen, die dann aus dem Organismus ausgeschleust werden können.

Desweiteren kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen als antibakteriell, antiviral, antitumoral und/oder antifungizid wirkende Stoffe in Frage. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können mithin zur Behandlung von bakteriellen, viralen und/oder fungiziden Infektionen eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können auch bei parasitären Erkrankungen, z.B. Malaria eingesetzt werden. Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann aber auch in mit Metallionen beladener Form als Arzneimittel verwendet werden. Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann die Entfernung von Eisen und Aluminium bei verschiedenen Erkrankungen des Menschen oder von Tieren, z.B. bei der Häm siderose oder Thalasämie oder auch bei Morbus Alzheimer bewirken, und zwar in seiner Metallionenfreien Form.

Eine geeignete Dosierung des erfindungsgemäßen Arzneimittels ist vom Fachmann durch bekannte Untersuchungen ermittelbar und liegt bevorzugt im Bereich von 0,1 µg bis 100 g pro Tag.

In der Form mit gebundenem Eisen oder anderen Metallionen kann das erfindungsgemäße Arzneimittel ferner zur Tumorbehandlung eingesetzt werden. So sind Eisenkomplexe in der Lage, Sauerstoffradikale zu erzeugen, die insbesondere Tumore angreifen können.

Ein Verfahren unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen betrifft die Komplexierung von Metallionen. Hierbei werden in einfacher Weise die metallionenhaltige Lösung mit Lösungen der erfindungsgemäßen Verbindungen oder den erfindungsgemäßen Verbindungen selbst direkt in Kontakt gebracht. Dieses Verfahren ist mithin geeignet, zur Komplexierung, Charakterisierung und/oder Entfernung von Metallen aus entsprechenden, diese Metallionen enthaltenden Lösungen, eingesetzt zu werden. Es lassen sich auch radioaktive Metallionen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen komplexieren. Dies kann als Ausgangsbasis für eine Anreicherung von radioaktiven Isotopen dienen und in analoger Weise zur Entfernung von radioaktiven Isotopen Verwendung finden.

Die Verbindungen mit der allgemeinen Formel A, wobei

- R = COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³, CN, CH₂NR²R³, C(=O)-Z, CH₂-Z oder ein Substituent gemäß Formel C
- R⁴ = COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³CN, CH₂NR²R³, oder ein Substituent gemäß Formel D
- R¹ = C_xH_{2x+1} mit x = 1,2,3,4,5, -CH₂-C₆H₅ oder -C₆H₅;
- R²,R³ = unabhängig voneinander H, C_xH_{2x+1} mit x = 1,2,3, 4,5, -CH₂-C₆H₅, -C₆H₅

- Y = unabhängig voneinander Benzoyl, Formyl, Acetyl, Trifluoracetyl, Glycosyl oder Silyl;
 Z = eine über ein O,N,S gebundene organische Gruppe und
 n = 1,2,3,4 oder 5 ist

und die absolute Konfiguration an C* sowohl *S* als auch *R* sein kann, können zur Analytik von Bakterien eingesetzt werden. Insbesondere läßt sich die Anwesenheit pathogener Enterobakterien und/oder Tuberkulose erregende Mykobakterien schnell analysieren. Hierzu werden beispielsweise mit patho- genen Enterobakterien und/oder Mykobakterien belastete Proben in einem Eisenmangelmedium inkubiert. Durch Zusatz der erfindungsgemäßen Verbindungen gelingt es, selektiv nur einen pathogenen Bakterienstamm zum schnellen Wachstum anzuregen.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

(*R*)-2,6-Diamino-hexansäuremethylester-dihydrochlorid (**1g**)

5 g (27,08 mmol) kommerziell (Fa. Bachem) erhältliches H-(*R*)-Lys-OHxHCl werden in 50 ml frisch getrocknetem Methanol suspendiert. Unter Eis/Kochsalz-Kühlung wird durch die Reaktionslösung gasförmige HCl hindurchgeleitet (Dauer 30 min.), wobei eine klare Lösung entsteht. Der Reaktionsansatz wird 2 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen, dann das Me- thanol im Vakuum einrotiert. Den zurückbleibenden weißen Feststoff wäscht man mit Diethylether. 6,0 g (94%), (DC: R_f = 0,35, n-Butanol/ Wasser/Eisessig = 4:1:1). - $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22,44$ (c = 0,5, CH₃OH). -

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 8,8 (br., 3 H, NH₃⁺), 8,3 (br., 3 H, NH₃⁺), 3,96 (m, 1 H, 2-H), 3,7 (s, 3 H, O-CH₃), 2,71 (m, 2 H, 6-H₂), 1,8 (m, 2 H, 3- H₂), 1,55 (m, 2 H, 4- H₂), 1,4 (m, 2 H, 5- H₂).

(+)-CI MS: $m/z = 161 [M+H^+ - 2 \times HCl]$, - $C_7H_{18}Cl_2N_2O_2$ (233,1): ber. C 36,06 H 7,78, N 12,02, Cl 30,42, gef. C 35,94, H 7,88 N 11,87, Cl 30,34.

Beispiel 2

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester (**2g**)

1 g (4,29 mmol) **1g** werden in 50 ml getrocknetem Dichlormethan suspendiert. Nacheinander werden 8,87 g (8,58 mmol) 2,3-Dibenzyloxy-benzoesäure, [Fp = 123EC, dargestellt nach Literaturvorschrift: F. Kanai, K. Isshiki, H. Nagawana, T. Takita, T. Takeuchi, H. Umezawa, "J. Antibiot.", 37, 3987, (1985), Fp = 124EC], 2,76 g (8,58 mmol) TBTU und 4,38 ml (25,74 mmol) Hünig-Base zu der Reaktionslösung gegeben. Die Reaktionslösung wird 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht. Es wird mit 5% HCl, gesättigten wäßrigen Lösungen von $NaHCO_3$ und NaCl extrahiert und die organische Phase über $NaSO_4$ getrocknet. Nach Abdampfen im Vakuum bleibt ein sirupöser Rückstand, der mittels Flash-Chromatographie (Essigsäureethylester/n-Heptan = 1:1) aufgereinigt wird. Es werden 2,7 g (90,1 %) eines leicht gelb gefärbten Sirups erhalten. (DC: $R_f = 0,75$, Essigsäureethylester). $[\alpha]_D^{20} = + 16,98$ ($c = 0,38$ in Chloroform).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, 2-NH), 7,83 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H, 6-NH), 7,48 -7,18 (m, 26 H, arom. =CH-), 5,17-5,02 (m, 8 H, 4 x OCH_2 -phe), 4,55 (ddd, $J_1 = 5,5$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, $J_3 = 3,1$ Hz, 1 H, 2-H), 3,64 (s, 3 H, O- CH_3), 3,15 (dt, $J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 13,1$ Hz, 2 H, 6- H_2), 1,58 (m, 2 H, 3- H_2), 1,35-1,08 (m, 4 H, 4- und 5- H_2). -

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 23 (t, C-5), 28 (t, C-3), 33 (t, C-4), 39 (t, C-6), 53 (d, C-2), 54 (q, O- CH_3), 71, 71,5, 76 und 76,5 (t, O- CH_2 -phe), 117, 117,5, 123, 123,5, 124, 124,5 (d, arom. =CH, benzoyl), 126,5, 127,3 (s, quart. arom. =C-, benzoyl), 127,5-128,5 (d, 20 x arom. =C-, phe), 136,5, 136,7 (s, quart. arom. C, phe), 146,5 147 (s,

arom. =C-, phe), 151,5 151,7 (s, arom. =C-O), 165 , 165 (sek. Amid-C=O), 172,5 (Ester-C=O).

C₄₉H₄₈N₂O₈ (792,9).

Beispiel 3

(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester (**2h**)

Die Darstellung erfolgt analog **2g**, wobei hierfür kommerziell erhältlich H-Lys-OMe x 2 HCl genutzt werden kann. (DC: R_f = 0,75, Essigsäureethylester). [α]_D²⁰ = -13,79 (c = 0,38 in Chloroform).

Beispiel 4

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester (**6g**)

100 mg (0,13 mmol) des Methylesters **2g** werden in 5ml THF und 20 ml Methanol gelöst und 50 mg Pd/C (10%) werden hinzugefügt. Die gerührte Reaktionslösung wird bei 1,0 bar und Raumtemperatur für 30 min. hydriert. Anschließend filtriert man über Kieselgur und Chelex 100 (Fa. Merck) ab und konzentriert das Filtrat im Vakuum. Es bleiben 49 mg (88%) glasartiger Methylester zurück.

(DC: R_f = 0,35, Dichlormethan mit 10% Methanol, schlagartige Blaufärbung mit FeCl₃).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 7,3 (dd, 1 H, Benzoyl-, 1 x 6-H), 7,2 (dd, 1 H, Benzoyl-, 1 x 6-H) 6,95 (dd, 1 H, Benzoyl-, 1 x 4-H), 6,9 (dd, 1 H, Benzoyl-, 1 x 4-H), 6,65 (dd, 1 H, Benzoyl-, 1 x 5-H), 6,6 (dd, 1 H, Benzoyl-, 1 x 5-H), 4,65 (dd, 1 H, 2-H), 3,7 (s, 3 H, O-CH₃), 3,4 (dd, 2 H, 6-H₂), 2,0 (m, 1 H, 3-H₂), 1,9 (m, 1 H, 3-H₂), 1,7 (m, 2 H, 4-H₂), 1,5 (m, 2 H, 5-H₂). C₂₁H₂₄N₂O₈ (432,4).

Beispiel 5

(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester (**6h**)

Die Darstellung erfolgt aus **2h** analog der Vorschrift für die Synthese von **6g**. Die Ausbeute beträgt 91%. Das DC-Verhalten und das ¹H-NMR-Spektrum sind identisch mit **6g**.

C₂₁H₂₄N₂O₈ (432,4).

Beispiel 6

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexancarbonsäure (**3g**)

500 mg (0,63 mmol) des Methylesters **2g** werden in 20 ml Dioxan gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 20 ml einer 0,1 N NaOH-Lösung und rührt heftig 1,5 h bei Raumtemperatur. Das Dioxan wird i.V. eingeeengt und die zurückbleibende wäßrige Phase 2x mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 5% HCl angesäuert, diese dann wiederum 2x mit Diethylether extrahiert. Die organischen Diethylether-Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration i.V. einrotiert. 450 mg an **3g** (92%) werden als farbloses Öl erhalten.

[α]_D²⁰ = +16,5 (c = 0,65 in Chloroform). Miller et al. [Bioconjugate Chem., Vol. 2, No. 4, 281, (1991)] geben einen Drehwert für die enantiomere Verbindung **3h** von [α]_D²² = + 8,8 (c = 1, CHCl₃) an. Von 3 dargestellten Chargen ermittelten **wir** jedoch [α]_D²⁰ = - 16,9E (c = 0,58, CHCl₃) für **3h**!

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8,57 (d, 1H, 2-NH), 7,92 (t, 1 H, 6-NH), 7,71 -7,11 (m, 26 H, arom. =CH-), 5,15-5,03 (m, 8 H, 4 x OCH₂-phe), 4,50 (ddd, 1 H, 2-H), 3,11 (m, 2-H, 6-H₂), 1,69 (m, 1 H, 3-H₂), 1,39 (m, 1-H, 3-H₂), 1,17 (m, 4-H, 4-H₂ und 5-H₂). - C₄₈H₄₆N₂O₈ (778,9).

Beispiel 7

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexancarbonsäure (**7g**)

Die Darstellung erfolgt aus **3g** analog der Vorschrift für die Synthese von **6g**. Die Ausbeute an **7g** beträgt 93 %. - Glasartiges Öl. (DC: $R_f = 0,25$, Dichlormethan mit 10% Methanol, schlagartige Blaufärbung mit $FeCl_3$).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7,35 (dd, $J = 1,5$ und $8,1$ Hz, 1 H, Benzoyl-, 1 x 6-H), 7,20 (dd, $J = 1,5$ und $8,1$ Hz, 1 H, Benzoyl-, 1 x 6-H) 6,88-6,92 (m, 2 H, Benzoyl-, 2 x 4-H), 6,65-6,73 (m, 2 H, Benzoyl-, 2 x 5-H), 4,62 (m, 1 H, 2-H), 3,40 (m, 2 H, 6- H_2), 2,05 (m, 1H, 3- H_2), 1,90 (m, 1-H, 3- H_2), 1,70 (m, 2H, 4- H_2) und 1,55 (m, 2H, 5- H_2). - $C_{20}H_{22}N_2O_8$ (418,4). - ber. C 57,41 H 5,30 N 6,70 gef. C 57,47 H 5,43 N 6,84.

Beispiel 8

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1-ol (**4g**)

500 mg (0,63 mmol) **2g** werden in 20 ml Diethylether gelöst und mit 50 mg $LiAlH_4$ (1,4 mmol) portionsweise unter Rühren versetzt. Nach 2 h gibt man vorsichtig 5% HCl dazu und extrahiert die HCl-Phase mehrmals mit Diethylether. Die Ether-Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $NaSO_4$ getrocknet und i.V. einrotiert. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (n-Heptan/Essigsäureethylester = 1:3) gereinigt. Es werden 350 mg (73%) **4g** als farbloses Öl gewonnen. $[\alpha]_D^{20} = +25,5$ ($c = 0,65$ in Chloroform).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,21 (d, 1H, 2-NH), 7,91 (t, 1 H, 6-NH), 7,71 -7,12 (m, 26 H, arom. =CH-), 5,17-5,02 (m, 8 H, 4 x OCH_2 -phe), 3,93 (ddd, 1 H, 2-H), 3,54 (dd, 1 H, CH_2 -OH) 3,42 (dd, 1 H, CH_2 -OH) 3,22 (m, 1-H, 6- H_2), 3,13 (m, 1-H, 6- H_2), 1,47 (m, 2 H, 3- H_2), 1,23 (m, 2-H, 6- H_4) (m, 2-H, 5- H_2). -

$^{13}\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 23,2 (C-5), 29,1 (C-3), 30,2 (C-4), 39,0 (C-6), 52,4 (C-2), 71,4 71,5, 76,2 und 76,4 (O- CH_2 -phe), 117,0 117,3, 123,3 123,4, 124,3 124,4 (arom. =CH, benzoyl), 127,0, 128,2 (quart. arom. =C-, benzoyl), 127,3-128,7 (20 x arom. =C-, phe), 136,4 136,5 (quart. arom. C, phe), 146,8 147,0 (arom. =C-, phe), 151,6 151,7 (arom. =C-O), 165,1, 165,9 (sek. Amid-C=O). - $\text{C}_{48}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7$ (764,9).

Beispiel 9

(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1-ol (**4h**)

Die Darstellung erfolgt aus **2h** analog der Vorschrift für die Synthese von **4g**. Die Ausbeute an **4h** beträgt 75%. - $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21,8$ ($c = 0,6$ in Chloroform).

Beispiel 10

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1-ol (Myxochelin A_R) (**8g**)

Die Darstellung erfolgt aus **4g** analog der Vorschrift für die Synthese von **6g**. Die Ausbeute an **8g** beträgt 90%. - Glasartiges Öl. (DC: $R_f = 0,25$, Dichlormethan mit 10% Methanol, schlagartige Blaufärbung mit FeCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 7,35 (dd, $J = 1,5$ und $8,1$ Hz, 1 H, Benzoyl-, 1 x 6-H), 7,20 (dd, $J = 1,5$ und $8,1$ Hz, 1 H, Benzoyl-, 1 x 6-H) 6,88-6,95 (m, 2 H, Benzoyl-, 2 x 4-H), 6,65-6,75 (m, 2 H, Benzoyl-, 2 x 5-H), 4,20 (m, 1 H, 2-H), 3,65 (m, 2-H, CH_2 -OH), 3,40 (m, 2 H, 6- H_2), 1,45-1,80 (m, 6 H, 3- H_2 , 4- H_2 und 5- H_2). -

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$ (404,4). -

Beispiel 11

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäureamid (**5g**)

1 g (1,26 mmol) **2g** werden in 10 ml Tetrahydrofuran und 150 ml Methanol gelöst. Die Reaktionslösung wird mit Eis/NaCl bei 0°C gehalten, für 1 h wird gasförmiges Ammoniak hindurchgeleitet. Anschließend gibt man die gekühlte Reaktionslösung sofort in einen Autoklaven, der 3 d bei Raumtemperatur geschlossen gehalten wird. Nach vorsichtigem Öffnen des Autoklaven wird die Reaktionslösung einrotiert. Der zurückbleibende weiße Feststoff ist analysenrein. - (DC: $R_f = 0.60$, Essigsäureethylester), $F_p = 120$ °C, $[\alpha]_D^{25} = +9,2$ ($c = 0.5$ in Aceton), [für **5h** ist $[\alpha]_D^{25} = -9,0$ ($c = 0,5$ in Aceton)!]. - IR (KBr): $\nu = 3371$ (NH), 3032 (arom. CH), 2930 (aliph. CH), 1651 (Amid-I), 1526 (Amid-II) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 7.90 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, $\text{N}^6\text{-H}$), 7.67 (m, 4H, 2 x benzoyl-4-H and 2 x benzoyl-6-H), 7.30 (m, 20 H, arom. H), 7.15 (m, 2H, 2 x benzoyl-5-H), 6.37 (s, 1H, prim. Amid- H_a), 5.30 (s, 1H, prim. Amid- H_b), 5.16 (m, 8H, O- CH_2 -phe), 4.42 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H, 2-H), 3.16 (dd, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, 2H, 6- CH_2 -), 1.74 (m, 1H, 3- CH_a -), 1.34 (m, 2H, 4- CH_2 -), 1.21 (m, 3H, 3- CH_b -, 5- CH_2 -). - $^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 22.8 (t, C-4), 28.7 (t, C-3), 30.6 (t, C-5), 39.0 (t, C-6), 53.0 (d, C-2), 71.2, 71.3, 76.2, 76.3 (t, O- CH_2 -phe), 116.9, 117.4 (d, arom. =CH-), 123.0, 123.3 (d, arom. =CH-), 124.4, 124.4 (d, arom. =CH-), 126.7, 127.3 (s, quart. arom. C); 127.7-128.9 (d, 20 x arom. =CH-), 136.2, 136.4 (s, quart. arom. C), 146.8, 146.9 (s, quart. arom. =C-O-), 151.7, 151.7 (s, quart. arom. =C-O-), 165.0, 165.6 (s, sec. Amid-C=O), 173.7 (s, prim. Amid-C=O). -

$\text{C}_{48}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_7$ (777.3): ber. C 74,16 H 6,10 N 5,41; gef. C 73,76 H 5,99 N 5,33. -

Beispiel 12**(R)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäureamid (9g)**

Die Darstellung erfolgt aus **5g** analog der Vorschrift für die Synthese von **6g**. Die Ausbeute an **9g** beträgt 95%. - Glasartiges Öl. (DC: $R_f = 0,30$, Dichlormethan mit 10% Methanol, schlagartige Blaufärbung mit $FeCl_3$).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7,3 (dd, 1 H, Benzoyl-, 1 x 6-H), 7,15 (dd, 1 H, Benzoyl-, 1 x 6-H) 6,95 (dd, 1 H, Benzoyl-, 1 x 4-H), 6,85 (dd, 1 H, Benzoyl-, 1 x 4-H), 6,70 (dd, 1 H, Benzoyl-, 1 x 5-H), 6,63 (dd, 1 H, Benzoyl-, 1 x 5-H), 4,58 (dd, 1 H, 2-H), 3,37 (dd, 2 H, 6- H_2), 1,95 (m, 1 H, 3- H_2), 1,85 (m, 1 H, 3- H_2), 1,65 (m, 2 H, 4- H_2), 1,5 (m, 2 H, 5- H_2). - ^{13}C -NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 24,3 (t, C-4), 30,05 (t, C-3), 32,96 (t, C-5), 40,21 (t, C-6), 54,57 (d, C-2), 116,92, 117,36 (s, Benzoyl-, 2 x C-1), 118,77, 119,72, 119,90, 119,95 (d, arom. =CH-), 147,39, 147,52, 149,80, 150,44 (s, Benzoyl-, 2 x C-2 und C-3), 171,09, (s, sek. Amid-C=O), 171,77 (s, prim. Amid-C=O), 177,32 (s, $CONH_2$).

$C_{20}H_{23}N_3O_7$ (417,4).

Beispiel 13**(S)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäureamid 9h**

Die Darstellung erfolgt aus (S)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxybenzoyl)amino]-hexansäureamid **5h** (Darstellung siehe internationale Patentanmeldung PCT/EP 96/02796) analog der Vorschrift für die Synthese von **6g**. Die Ausbeute an **9h** beträgt 89%. Das DC-Verhalten und das 1H -NMR-Spektrum sind identisch mit **9g**.

$C_{20}H_{23}N_3O_7$ (417,4).

Beispiel 14

Myxochelin-Eisen-Komplex:

Werden die Lösungen von **6g**, **6h**, **7g**, **8g**, **9g** oder **9h** in Methanol mit verdünnter Eisen-(III)-chlorid-Lösung - ebenfalls methanolisch - versetzt, tritt sofortige Blaufärbung ein: λ_{\max} um 570 nm.

Beispiel 15

Zur Darstellung der um eine CH₂-Gruppe kürzeren Verbindungen **6e**, **6f**, **7e**, **7f**, **8e**, **8f**, **9e** oder **9f** können unter Beibehaltung aller Reaktionsbedingungen die enantiomerenreinen *R*- und *S*-Ornithin-methylester-dihydrochloride **1e** und **1f** eingesetzt werden.

Beispiel 16

(3*S*,4*S*)-N³-{(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **22g**

73 mg (0,094 mmol) **3g**, 30 mg (0,094 mmol) TBTU und 32 μ l (0,18 mmol) Hünig-Base werden in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Parallel dazu werden 17 mg (0,094 mmol) (3*S*,4*S*)-3-Amino-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure in 10 ml absolutem Dichlormethan mit 16 μ l (0,094 mmol) Hünig-Base versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Stunde werden beide Lösungen vereinigt und es wird weitere 48 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine klare Reaktionslösung entsteht. Diese wird mit 5% HCl, gesättigten wäßrigen Lösungen von NaHCO₃ und NaCl extrahiert. Die organische Phase wird über NaSO₄ getrocknet. Das nach dem Einrotieren im Vakuum zurückbleibende

Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan/Methanol = 10:1) gereinigt. Es werden 25 mg **22g** (55%) als farbloser Sirup erhalten. (DC: $R_f = 0,2$, Dichlormethan / Methanol = 10:1). - $C_{52}H_{52}N_4O_{11}S$ (941,1).

Beispiel 17

(3*S*,4*S*)- N^3 -{(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **22h**

Die Darstellung erfolgt analog **22g**, wobei man von **3h** ausgeht. Ausbeute 58% an **22h** als farbloser Sirup (DC: $R_f = 0,2$, Dichlormethan/Methanol = 10:1). - $C_{52}H_{52}N_4O_{11}S$ (941,1).

Beispiel 18

(3*S*,4*S*)- N^3 -{(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **23g**

Die Darstellung erfolgt aus **22g** analog der Vorschrift für die Synthese von **6g**. Die Ausbeute an **23g** beträgt 81 %. - Glasartiges Öl. (DC: $R_f = 0,25$, Dichlormethan mit 30% Methanol, schlagartige Blaufärbung mit $FeCl_3$). -

$C_{24}H_{28}N_4O_{11}S$ (580,6). -

Beispiel 19

(3*S*,4*S*)-N³-{(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **23h**

Die Darstellung erfolgt aus **22h** analog der Vorschrift für die Synthese von **6g**. Die Ausbeute an **23h** beträgt 83%. - Glasartiges Öl. (DC: R_f = 0,25, Dichlormethan mit 30% Methanol, schlagartige Blaufärbung mit FeCl₃). - C₂₄H₂₈N₄O₁₁S (580,6).

Beispiel 20

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-[7-(4-nitrobenz-2-oxy-1,3-diazolyl)amino]-hexan **26g**

40 mg (0,1 mmol) (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-amino-hexan und 21 mg (0,1 mmol) 7-Chlor-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol werden in 5 ml Methanol 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird i.V. einrotiert. Es bleiben 51 mg (91%) eines glasartigen Feststoffes zurücke.

DC (RP 18): R_F = 0,8, MeOH/H₂O).

Das Konjugat zeigt bei einer Anregungswellenlänge von λ = 480 nm starke Fluoreszenz bei λ = 540 nm, die an eine Freisetzung des Eisens gekoppelt ist.

C₂₆H₂₆N₆O₉ (566,5)

Biologische Wirkungen

Die Wirkung der Siderophore **6g**, **6h**, **7g**, **8g**, **9g**, **9h** und **16a**, **16b**, **19a**, **19b**, **19c**, **19d**, **20a**, **20b**, **20c**, **20d**, **21a**, **21b** wird mittels eines Bioassays bewiesen.

Folgende Stämme von Enterobakterien (gramnegative Bakterien) und Mykobakterien, die im Eisentransportsystem einen Defekt vorliegen haben, das Eisen also nicht aufnehmen können, werden durch die Siderophore **6g**, **6h**, **7g**, **8g**, **9g**, **9h** und **16a**, **16b**, **19a**, **19b**, **19c**, **19d**, **20a**, **20b**, **20c**, **20d**, **21a**, **21b** in der Konzentration von 5 µg/disc derart gut mit Eisen versorgt, daß die Stämme in einem Eisen verarmten Medium dennoch enorme Wachstumszonen zeigen. Die erhaltenen Wachstumszonen sind größer als die, die durch die in der internationalen Patent-anmeldung PCT/EP 96 / 02796 geschützten Siderophore hervorgerufen werden. So zeigt unter anderem die Verbindung **9g** folgende Wachstumszonen (in mm):

Salmonella stanleyville (36), *Salmonella typhimurium* enb-7 (32), *Salmonella typhimurium* CL1509 aroA (38), *Salmonella typhimurium* AJB64 (38), *Morganella morganii* SBK 3 (35) und *Mycobakterium smegmatis* (25).

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über Wachstumszonen, die mit den erfindungsgemäßen Substanzen in Vergleich zu bekannten Verbindungen erzielt wurden.

(S)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]hexannitril (Myxochelin C-Nitril),
(R)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]hexannitril (Myxochelin C_R-Nitril),
(S)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-1-amino-hexan (Myxochelin B),
(R)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-1-amino-hexan (Myxochelin B_R),
(S)-1,2,6-Tris-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]hexan (Myxochelin C),
(R)-1,2,6-Tris-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]hexan (Myxochelin C_R)

Tabelle: Fütterungstest unter Verwendung von Enterobacteriaceae-Stämmen, p. aeruginosa PAO 6609 und M. smegmatis 987 mit verschiedenen "Myxochelinen"

Nr. des "Myxochelins"	TRIS 240	TRIS 200	VB 200			CDMH			TRIS 0.5	20µM		
	K.pneumoniae KN 4401	E.coli AB2847	E.coli H5058 ohne fepA, cir	E.coli H5058 pTY908 wie H5058 aber mit Eisen	M. morganaella SBK3	S.stanleyville	S.Thyphimurium enb-7	S.Thyphimurium CL1509ar oA	S.Thyphimurium AJB64	40µM EDDHA	TRIS 0.5 EDDHA	20µM EDDHA Medium nach Ratledge
7h	28	30	0	22	35	40	40	40	40	25	20	20
7g	26	26	0	20	35	38	38	38	38	20	16	20
6h	20	26	0	12	35	38	38	38	38	20	18	22
6g	18	24	0	10	35	38	38	38	38	18	15	20
8h	25	22	0	10	35	35	35	38	38	20	15	22
8g	10	22	0	13	35	38	34	38	38	25	20	25
9h	23	24	0	14	35	36	32	38	38	22	20	25
9g	20	20	0	14	35	36	32	38	38	22	20	25
C-Nitrit	25 HZ12	22	0	0	30	36	30	38	32	20	17	24
C _R -Nitrit	20 HZ13	24	0	0	30	36	31	32	30	22	17	25
B	20 HZ9	21	0	0	30	30	28	30	28	15	12	18
B _R	0	14	0	0	30	32	28	28	21	18	12	15
C	0	10	0	0	28	24	18	14	18	20	20	20
C _R	0	0	0	0	28	10	0	0	8	18	20	20

Legende zu Tabelle 1:

TRIS: Tris(hydroxymethyl)aminomethan

VB: Vogelbonner-Medium

Dip: Dipryridyl

CDMH: Chemically defined medium - Hefeextrakt

EDDHA: Ethylendiamindihydroxyphenylacetic acid

HZ: Hemmzone

Die Testbedingungen sind publiziert in R. Reissbrodt, L. Heinisch, U. Möllmann, W. Rabsch, H. Ulbricht, "Biometals", 6, Seiten 155 bis 162 (1993) und R. Reissbrodt und W. Rabsch, "Zbl. Bakt. Hyg.", A 268, Seiten 306 bis 317, (1988).

Desweiteren weisen die Siderophore **6g**, **6h**, **7g**, **8g**, **9g** und **9h** verbesserte, antivirale Aktivitäten, insbesondere gegen Cytomegaloviren vom Stamm AD-169 auf. Die IC₅₀-Werte für die Wirkstoffe **8g** und **8h** liegen mit 1,7 µM bzw. 1,1 µM unter dem vom Myxochelin B_R (1,8 µM - bisher die beste Wirkung!).

Auch die antitumorale Wirkung der Myxocheline **6g**, **8g** und **8h** auf Neuroblastom-Zellen ist überraschend besser als die der bereits bekannten Verbindungen. So sind die bisher besten TC₅₀-Werte vom Myxochelin-C_R-Nitril (0,98 µM) und Myxochelin C (0,91 µM) schlechter als die der Verbindungen **6g'** (0,86 µM), **8g** (0,63 µM) und **8h** (0,77 µM).

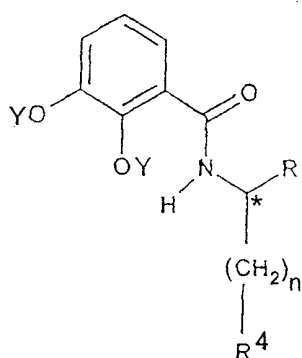
Die Konjugate **23g** und **23h** zeigten im Antibiotikatest (Plättchentest mit 10 µl - Konzentration 1 mg Konjugat / 1 ml Methanol) eine äußerst selektive Wirkung. So traten unter den zahlreich getesteten Stämmen nur bei dem multiresistenten Stamm *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (21 bzw. 18 mm - MIC-Werte: 15,7 bzw. 30,6

- 35 -

$\mu\text{g/ml}$) und *Proteus vulgaris* (28 bzw. 27 mm - MIC-Werte: 505 bzw. 980 $\mu\text{g/ml}$)
Hemmhöhe auf.

Patentansprüche

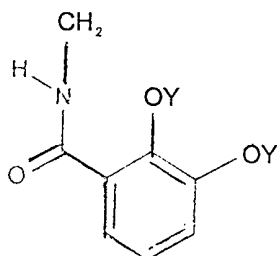
1. Verbindung der allgemeinen Formel (A)



Formel (A)

wobei

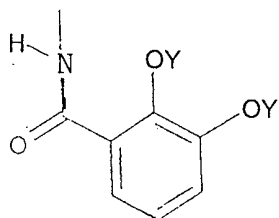
R = COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³, CN, CH₂NR²R³,
C(=O)-Z, CH₂-Z oder ein Substituent gemäß Formel C



Formel (C)

- 37 -

R^4 = COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³CN, CH₂NR²R³, oder
ein Substituent gemäß Formel D



Formel (D)

- R^1 = C_xH_{2x+1} mit $x = 1,2,3,4,5$, -CH₂-C₆H₅ oder -C₆H₅;
 R^2, R^3 = unabhängig voneinander H, C_xH_{2x+1} mit $x = 1,2,3, 4,5$, -CH₂-C₆H₅, -C₆H₅
 Y = unabhängig voneinander Benzoyl, Formyl, Acetyl, Trifluoracetyl, Glycosyl oder Silyl;
 Z = eine über ein O,N,S gebundene organische Gruppe und
 n = 1,2,3,4 oder 5 ist

und die absolute Konfiguration an C* sowohl *S* als auch *R* sein kann

sowie die Salze der Verbindungen, insbesondere Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze,

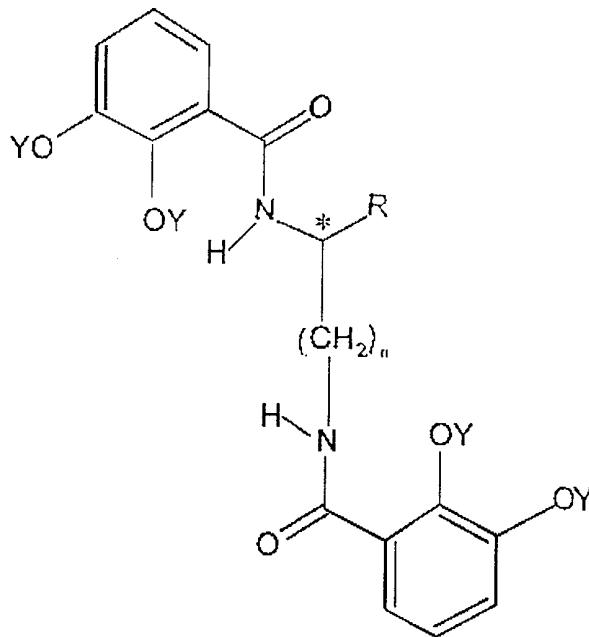
wobei R nicht CH₂NH₂ oder CN ist,

wenn $n = 3$ oder 4 und $R^4 =$ Formel D mit $Y = H$

und R nicht Formel C mit $Y = H$ ist, wenn $n = 2, 3, 4, 5$ und $R^4 =$ Formel D mit $Y = H$

und R nicht $\text{CH}_2\text{-OH}$ oder COOH ist, wenn $\text{R}^4 = \text{Formel D}$ mit $\text{Y} = \text{H}$ und $n = 4$
und die absolute Konfiguration an C^* *S* ist

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel (B)



Formel (B)

wobei R, Y und n wie in Anspruch 1 definiert sind und die absolute Konfiguration an C^* sowohl *S* als auch *R* sein kann.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß
 $\text{Y} = \text{H}$, $\text{R} = \text{COOR}^1$, insbesondere mit $\text{R}^1 = \text{CH}_3$,
 oder $\text{Y} = \text{H}$, $\text{R} = \text{COOH}$,
 oder $\text{Y} = \text{H}$, $\text{R} = \text{CH}_2\text{-OH}$,
 oder $\text{Y} = \text{H}$, $\text{R} = \text{CONR}^2\text{R}^3$ ist.
4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um

(*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propansäuremethylester **6a**, n = 1;
(*S*)-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propansäuremethylester **6b**, n = 1;
(*R*)-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butansäuremethylester **6c**, n = 2;
(*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butansäuremethylester **6d**, n = 2;
(*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentansäuremethylester **6e**, n = 3;
(*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentansäuremethylester **6f**, n = 3;
(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester **6g**, n = 4;
(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester **6h**, n = 4
oder

(*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propansäure **7a**, n = 1; (*S*)-2,3-Bis-
[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propansäure **7b**, n = 1; (*R*)-2,4-Bis-[(2,3-
dihydroxy-benzoyl)amino]-butansäure **7c**, n = 2; (*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-
benzoyl)amino]-butansäure **7d**, n = 2; (*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-
benzoyl)amino]-pentansäure **7e**, n = 3; (*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-
benzoyl)amino]-pentansäure **7f**, n = 3; (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-
benzoyl)amino]-hexansäure **7g**, n = 4 oder

(*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propan-1-ol **8a**, n = 1; (*S*)-2,3-Bis-
[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propan-1-ol **8b**, n = 1; (*R*)-2,4-Bis-[(2,3-
dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1-ol **8c**, n = 2; (*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-
benzoyl)amino]-butan-1-ol **8d**, n = 2; (*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-
benzoyl)amino]-pentan-1-ol (Myxochelin D_R-A) **8e**, n = 3; (*S*)-2,5-Bis-[(2,3-
dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1-ol (Myxochelin D-A) **8f**, n = 3; (*R*)-2,6-
Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1-ol (Myxochelin A_R) **8g**, n = 4
oder

(*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propansäureamid **9a**, n = 1; (*S*)-2,3-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-propansäureamid **9b**, n = 1; (*R*)-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butansäureamid **9c**, n = 2; (*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butansäureamid **9d**, n = 2; (*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentansäureamid **9e**, n = 3; (*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentansäureamid **9f**, n = 3; (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäureamid **9g**, n = 4; (*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexansäureamid **9h**, n = 4 handelt.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 2, bei denen Y = Benzyl ist wie bei

(*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propansäuremethylester **2a**
 (*S*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propansäuremethylester **2b**
 (*R*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butansäuremethylester **2c**
 (*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butansäuremethylester **2d**
 (*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäuremethylester **2e**
 (*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäuremethylester **2f**
 (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester **2g**
 (*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäuremethylester **2h**
 (*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propansäure **3a**
 (*S*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propansäure **3b**
 (*R*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butansäure **3c**
 (*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butansäure **3d**
 (*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäure **3e**
 (*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäure **3f**
 (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäure **3g**
 (*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propan-1-ol **4a**
 (*S*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propan-1-ol **4b**
 (*R*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1-ol **4c**

- (*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1-ol **4d**
(*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1-ol **4e**
(*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1-ol **4f**
(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1-ol **4g**
(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1-ol **4h**
(*R*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propansäureamid **5a**
(*S*)-2,3-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-propansäureamid **5b**
(*R*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butansäureamid **5c**
(*S*)-2,4-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butansäureamid **5d**
(*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäureamid **5e**
(*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäureamid **5f**
(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäureamid **5g**
(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäureamid **5h**
6. Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß $R^4 = \text{COOH}$, COOR^1 , CH_2OH , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$, CN , $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ ist und R , n , R^1 , R^2 , R^3 , Y wie in Anspruch 1 definiert sind.
7. Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß $Y = \text{H}$, R , $R^4 = \text{COOR}^1$, insbesondere mit $R^1 = \text{CH}_3$,
oder $Y = \text{H}$, R , $R^4 = \text{COOH}$,
oder $Y = \text{H}$, R , $R^4 = \text{CH}_2\text{-OH}$,
oder $Y = \text{H}$, R , $R^4 = \text{CONR}^2\text{R}^3$, insbesondere mit $R^2\text{R}^3 = \text{H}$,
oder $Y = \text{H}$, R , $R^4 = \text{CN}$,
oder $Y = \text{H}$, R , $R^4 = \text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, insbesondere wenn R^2 , $R^3 = \text{H}$ ist.
8. Verbindungen gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäuredimethylester **16a**, $n = 1$; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäuredimethylester **16b**, $n = 1$; (*R*)-2-[(2,3-Di-hydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäuredimethylester **16c**, $n = 2$; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäuredimethylester **16d**, $n = 2$; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäuredimethylester **16e**, $n = 3$, (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäuredimethylester **16f**, $n = 3$; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäuredimethylester **16g**, $n = 4$; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäuredimethylester **16h**, $n = 4$ oder

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäure **17a**, $n = 1$; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäure **17b**, $n = 1$; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäure **17c**, $n = 2$; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäure **17d**, $n = 2$; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäure **17e**, $n = 3$; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäure **17f**, $n = 3$; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäure **17g**, $n = 4$; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäure **17h**, $n = 4$ oder

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-diol **18a**, $n = 1$; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-diol **18b**, $n = 1$; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-diol **18c**, $n = 2$; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-diol **18d**, $n = 2$; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-diol **18e**, $n = 3$; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-diol **18f**, $n = 3$; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-diol **18g**, $n = 4$; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-diol **18h**, $n = 4$ oder

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäurediamid **19a**, n = 1; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäurediamid **19b**, n = 1; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäurediamid **19c**, n = 2; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäurediamid **19d**, n = 2; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäurediamid **19e**, n = 3; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäurediamid **19f**, n = 3; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäurediamid **19g**, n = 4; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäurediamid **19h**, n = 4 oder

(*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-dinitril **20a**, n = 1; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-dinitril **20b**, n = 1; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-dinitril **20c**, n = 2; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-dinitril **20d**, n = 2; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-dinitril **20e**, n = 3; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-dinitril **20f**, n = 3; (*R*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-dinitril **20g**, n = 4; (*S*)-2-[(2,3-Dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-dinitril **20h**, n = 4 oder

(*R*)-1,4-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butan **21a**, n = 1; (*S*)-1,4-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-butan **21b**, n = 1; (*R*)-1,5-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan **21c**, n = 2; (*S*)-1,5-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentan **21d**, n = 2; (*R*)-1,6-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan **21e**, n = 3; (*S*)-1,6-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexan **21f**, n = 3; (*R*)-1,7-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan **21g**, n = 4; (*S*)-1,7-Diamino-2-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-heptan **21h**, n = 4, handelt.

9. Verbindungen gemäß Anspruch 6 mit Y = Benzyl wie bei

- (*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäuredimethylester **10a**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäuredimethylester **10b**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäuredimethylester **10c**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäuredimethylester **10d**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäuredimethylester **10e**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäuredimethylester **10f**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäuredimethylester **10g**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäuredimethylester **10h**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäure **11a**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäure **11b**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäure **11c**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäure **11d**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäure **11e**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäure **11f**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäure **11g**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäure **11h**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-diol **12a**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-diol **12b**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-diol **12c**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-diol **12d**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-diol **12e**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-diol **12f**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-diol **12g**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-diol **12h**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäurediamid **13a**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-disäurediamid **13b**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäurediamid **13c**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-disäurediamid **13d**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäurediamid **13e**

- (*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-disäurediamid **13f**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäurediamid **13g**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-disäurediamid **13h**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-dinitril **14a**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan-1,4-dinitril **14b**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-dinitril **14c**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan-1,5-dinitril **14d**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-dinitril **14e**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan-1,6-dinitril **14f**
(*R*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-dinitril **14g**
(*S*)-2-[(2,3-Dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan-1,7-dinitril **14h**
(*R*)-1,4-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan **15a**
(*S*)-1,4-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-butan **15b**
(*R*)-1,5-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan **15c**
(*S*)-1,5-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentan **15d**
(*R*)-1,6-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan **15e**
(*S*)-1,6-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexan **15f**
(*R*)-1,7-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan **15g**
(*S*)-1,7-Diamino-2-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-heptan **15h**
10. Blaue Eisen-Komplexe der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Eisen-Komplexe eine UV/VIS - Absorption um λ_{max} . 570 nm aufweisen.
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei
- die Esterdihydrochloride der 2,3-Diaminopropionsäure, der 2,4-Diaminobutansäure, der Aminosäuren Ornithin und Lysin oder die Diester-

hydrochloride der Aminosäuren Asparaginsäure und Glutaminsäure sowie der 2-Amino-hexan-1,6-disäure und der 2-Amino-heptan-1,7-disäure mit Kopplungsmethoden der Organischen Chemie oder speziell der Peptidchemie mit geschützten 2,3-Dihydroxybenzoesäuren zu den Di- bzw. Monoamiden umgesetzt werden

- diese mit Natronlauge zu den Carbonsäuren hydrolysiert werden, mittels Lithiumaluminiumhydrid zu den Alkoholen reduziert oder mit gasförmigen Ammoniak zu den Carbonsäureamiden aminolysiert werden
 - die Carbonsäurediamide können mit Triphosgen zu den Dinitrilen dehydratisiert und diese wiederum mit Natriumborhydrid zu den Diaminen reduziert werden.
12. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z ein Wirkstoff, insbesondere ein Antibiotikum oder ein Farbstoff, insbesondere ein Fluoreszenzfarbstoff ist.
13. Verbindung nach Anspruch 12, bei denen $n = 3$ oder 4 und $Z = 2$ -oxoazetidin-1-sulfonsäure oder 7-Chlor-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol (NBD) oder 2-N-Methylamino-benzoyl ist wie bei

(3*S*,4*S*)-N³-{(R)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **23e** und (3*S*,4*S*)-N³-{(S)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-pentanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **23f**,

(3*S*,4*S*)-N³-{(R)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxy-benzoyl)amino]-hexanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **23g** und (3*S*,4*S*)-N³-{(S)-2,6-Bis-[(2,3-

dihydroxy-benzoyl)amino]-hexanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **23h**,

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-[(2-N-methyl-benzoyl)amino]-hexan **25g**

(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-[(2-N-methyl-benzoyl)amino]-hexan **25h**

(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-[7-(4-nitrobenz-2-oxy-1,3-diazolyl)amino]-hexan **26g**

(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-[7-(4-nitrobenz-2-oxy-1,3-diazolyl)amino]-hexan **26h**

14. Verbindungen gemäß Anspruch 12 mit Y = Benzoyl wie

(3*S*,4*S*)-N³-{(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **22e**, die (3*S*,4*S*)-N³-{(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **22f**, (3*S*,4*S*)-N³-{(*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **22g** bzw. (3*S*,4*S*)-N³-{(*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexanoyl}-3-amino]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure **22h**, (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxybenzoyl)amino]-1-[(2-N-methyl-benzoyl)amino]-hexan **24g**, (*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxybenzoyl)amino]-1-[(2-N-methyl-benzoyl)amino]-hexan **24h**.

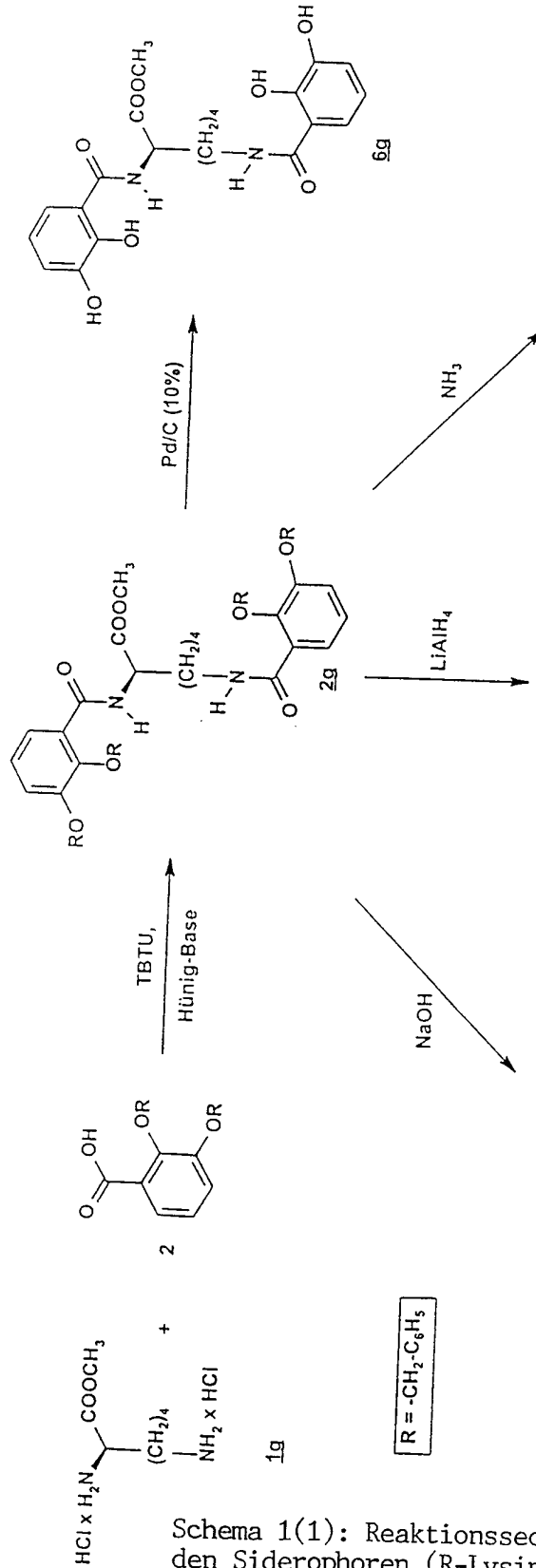
15. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, wobei diese durch Synthese aus der (3*S*,4*S*)-3-Amino-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonsäure und der (*R*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäure **3e**, (*S*)-2,5-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-pentansäure **3f**, (*R*)-2,6-Bis-

[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäure **3g** und (*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxy-benzoyl)amino]-hexansäure **3h** oder durch Umsetzung von (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxybenzoyl)amino]-1-amino-hexan bzw. (*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dibenzyloxybenzoyl)amino]-1-amino-hexan mit N-Methylantranilsäure hergestellt werden können und gegebenenfalls die Benzyl-geschützten Verbindungen anschließend durch Hydrogenolyse am Katalysator zu den Konjugaten nach einem der Ansprüche 12 bis 14 umgesetzt werden oder im Falle der Konjugate **26g** und **26h** durch direkte Reaktion des (*R*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-amino-hexans bzw. (*S*)-2,6-Bis-[(2,3-dihydroxybenzoyl)amino]-1-amino-hexans mit NBD-Cl.

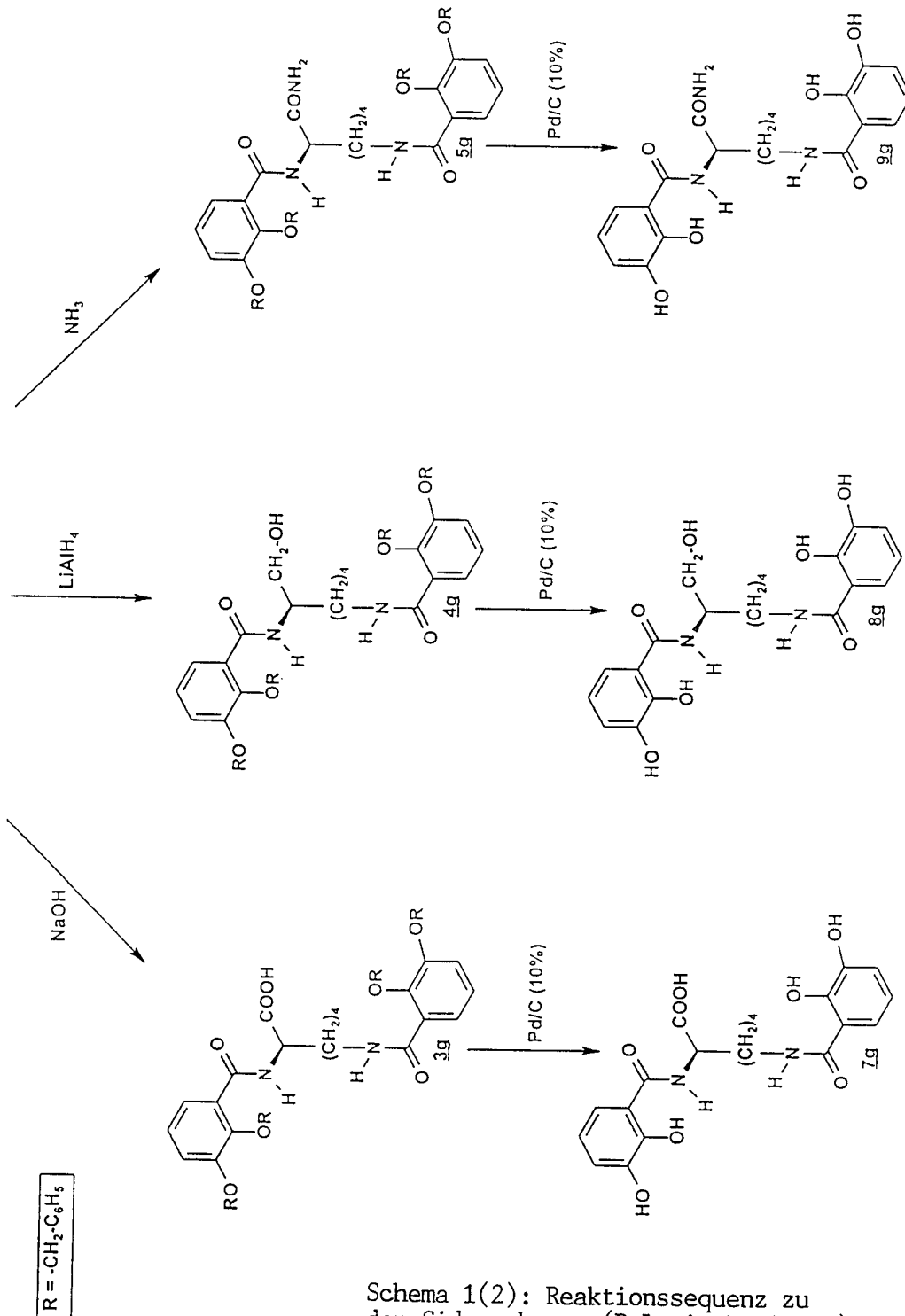
16. Arzneimittel enthaltend neben üblichen pharmazeutischen Hilfsmitteln und/oder Trägerstoffen eine wirksame Menge mindestens einer der Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 10 und/oder 12 bis 14.
17. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 und/oder 12 bis 14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit fehlerhaftem Metallionenstoffwechsel, insbesondere Eisen- oder Aluminiumstoffwechsel korreliert sind oder zur Ausschleusung von Metallionen, insbesondere Eisen- oder Aluminiumionen, aus Körperflüssigkeit und/oder zur Behandlung von bakteriellen, viralen, fungiziden und/oder parasitären Infektionen (z.B. Malaria) sowie zur Tumorbehandlung.
18. Verfahren zur Komplexierung von Metallionen, insbesondere Eisenionen, durch Versetzen einer metallionenhaltigen Lösung mit einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9.

19. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Komplexbildung, Charakterisierung und/oder Entfernung von Metallen aus den die entsprechenden Metallionen enthaltenden Lösungen.
20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei die Metallionen radioaktive Metallionen sind.
21. Verfahren zur Analytik von Bakterien, insbesondere von pathogenen Enterobakterien und Mykobakterien, wobei die mit Bakterien belasteten Proben in einem Eisenmangelmedium inkubiert werden und durch Zusatz einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (A) wobei
- R = COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³, CN, CH₂NR²R³,
C(=O)-Z, CH₂-Z oder ein Substituent gemäß Formel C
- R⁴ = COOH, COOR¹, CH₂-OH, C(=O)NR²R³CN, CH₂NR²R³, oder
ein Substituent gemäß Formel D
- R¹ = C_xH_{2x+1} mit x = 1,2,3,4,5, -CH₂-C₆H₅ oder -C₆H₅;
- R²,R³ = unabhängig voneinander H, C_xH_{2x+1} mit x = 1,2,3, 4,5, -CH₂-
C₆H₅, -C₆H₅
- Y = unabhängig voneinander Benzoyl, Formyl, Acetyl, Trifluoracetyl,
Glycosyl oder Silyl;
- Z = eine über ein O,N,S gebundene organische Gruppe und
- n = 1,2,3,4 oder 5 ist

und die absolute Konfiguration an C* sowohl *S* als auch *R* sein kann, selektiv nur die Bakterien wachsen, die diese Verbindungen aufnehmen können.

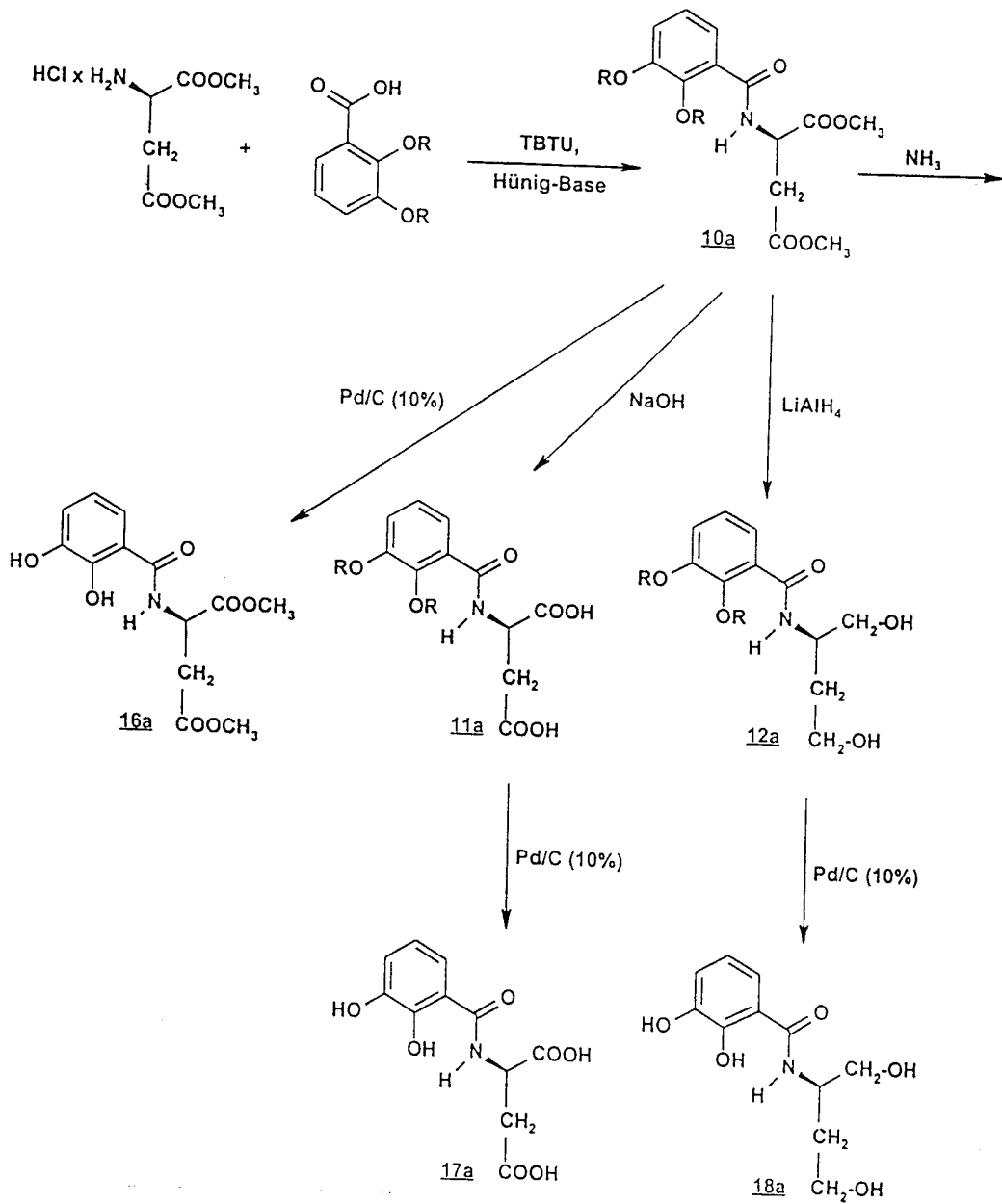


Schema 1(1): Reaktionssequenz zu den Siderophoren (R-Lysin-Derivate)



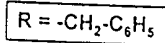
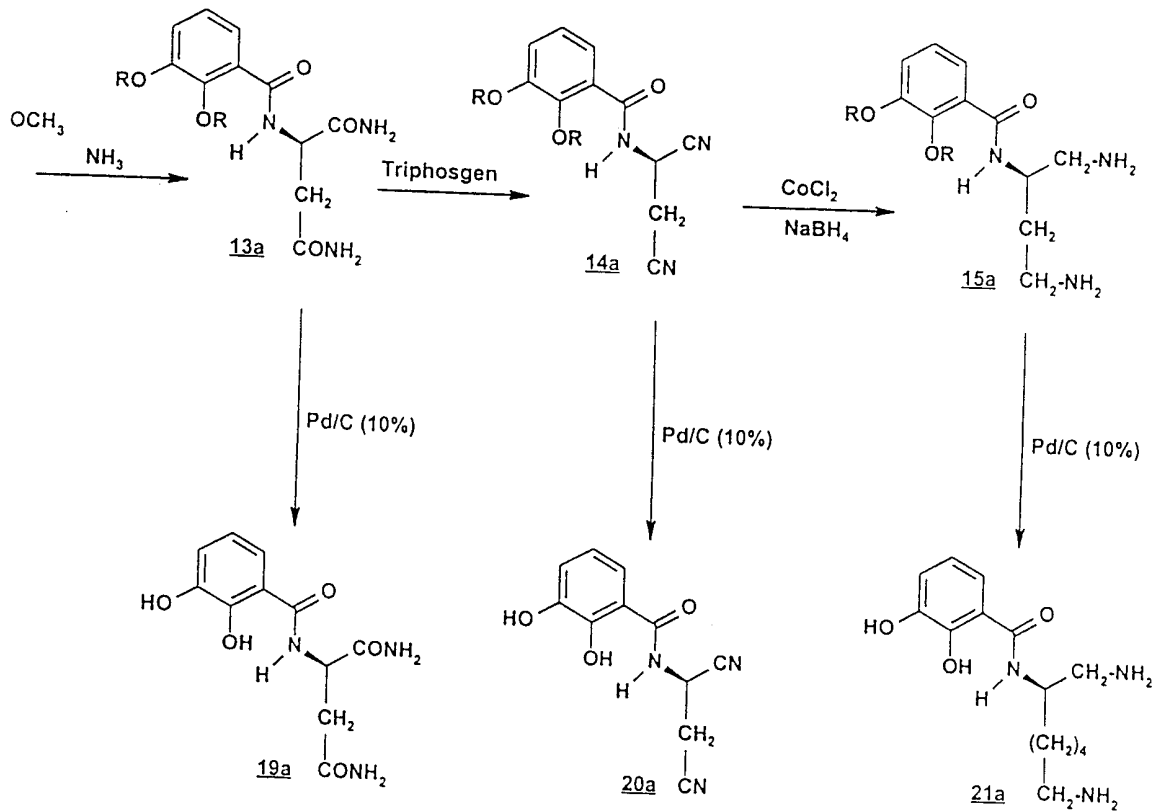
Schema 1(2): Reaktionssequenz zu den Siderophoren (R-Lysin-Derivate)

3 / 5



Schema 2(1): Reaktionssequenz zu den Siderophoren (R-Asparaginsäure-Derivate)

4 / 5



Schema 2(2): Reaktionssequenz zu den Siderophoren (R-Asparaginsäure-Derivate)

