



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 29 944 T2 2007.04.05**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 177 197 B1**  
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 29 944.9**  
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/11591**  
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 928 583.4**  
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/066587**  
(86) PCT-Anmeldetag: **27.04.2000**  
(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **09.11.2000**  
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.02.2002**  
(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **09.08.2006**  
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.04.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07C 211/22 (2006.01)**  
**C07C 211/23 (2006.01)**  
**C07C 211/18 (2006.01)**  
**C07C 215/14 (2006.01)**  
**C07C 257/18 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**A61K 31/155 (2006.01)**  
**A61K 31/13 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:  
**131779 P 30.04.1999 US**

(73) Patentinhaber:  
**Cellgate, Inc., Redwood City, Calif., US**

(74) Vertreter:  
**Rechts- und Patentanwälte Lorenz Seidler Gossel,  
80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:  
**FRYDMAN, Benjamin, Madison, WI 53719, US;  
MARTON, J., Laurence, Madison, WI 53711, US;  
REDDY, K., Venodhar, Madison, WI 53717, US;  
VALASINAS, Aldonia, Madison, WI 53719, US;  
BLOKHIN, V., Andrei, Madison, WI 53719, US;  
BASU, S., Hirak, Madison, WI 53717, US**

(54) Bezeichnung: **POLYAMINE UND IHRE THERAPEUTISCHE VERWENDUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## FACHGEBIET

**[0001]** Diese Erfindung betrifft konformationell eingeschränkte Polyamin-Analoga. Diese Erfindung betrifft ebenso die Verwendungen dieser Analoga in verschiedenen medizinischen Anwendungsbereichen, einschließlich der Unterdrückung der Zellvermehrung und der Behandlung verschiedener Krankheiten, inklusive Krebs.

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

**[0002]** Natürliche Polyamine, z.B. Spermidin, Norspermidin, Homospermidin, 1,4-Diaminobutan (Putrescin) und Spermin, sind einfache aliphatische Amine, die in eukaryotischen Zellen durch einen hochgradig regulierten Stoffwechselapparat produziert werden. Die Polyaminmengen und die Aktivität des Polyamin-Biosyntheseapparates neigen dazu, in sich teilenden Säugerzellen hoch und in ruhenden Zellen niedrig zu sein. Zellpopulationen, deren Polyamingehalt abgereichert ist, hören auf zu wachsen und sterben möglicherweise ab. Janne et al. (1978) *A. Biochim. Biophys. Acta.* 473: 241 und Pegg et al. (1982) *Am. J. Cell. Physiol.* 243: 212–221. Polyamine sind im Überblick wiedergegeben bei Morgan (1998) *Methods. Mol. Biol.* 79: 3–30.

**[0003]** Mehrere Beweislinien zeigen, dass Polyamine, insbesondere Spermidin, für die Zellvermehrung erforderlich sind: (i) sie sind in größeren Mengen zu finden in wachsenden Geweben als in nicht-wachsenden Geweben; (ii) prokaryotische und eukaryotische Mutanten, die hinsichtlich der Biosynthese von Polyamin defizitär sind, sind für Polyamine auxotroph, und (iii) für die Biosynthese von Polyamin spezifische Inhibitoren hemmen auch das Zellwachstum. Trotz dieses Beweises ist die genaue biologische Rolle der Polyamine bei der Zellvermehrung unklar. Es ist vorgeschlagen worden, dass Polyamine dank ihrer geladenen Natur unter physiologischen Bedingungen und ihrer konformationellen Flexibilität zur Stabilisierung von Makromolekülen, wie etwa Nukleinsäuren, durch anionische Neutralisation dienen könnten. Hafner et al. (1979) *J. Biol. Chem.* 254: 12419; Pohjatipelto et al. (1981) *Nature* 293: 475; Mamont et al. (1978) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 81: 58; Bloomfield et al. (1981) in *Polyamines in Biology and Medicine*, Morris et al., Hrsg., Dekker, New York, S. 183–205.

**[0004]** Ein Behandlungsansatz wurde ausgehend von der Beobachtung entworfen, dass Vermehrungen im Polyamin-Pool die Polyamin-Biosynthese unterdrücken. Porter et al. (1988) in *Advances in Enzyme Regulation*, Pergamon Press, S. 57–79. Bei diesem Ansatz wird versucht, Polyamin-Analoga zu identifizieren, die die Polyamin-Biosynthese herabregulieren, die aber nicht die für das Zellwachstum erforderlichen Polyamin-Funktionen übernehmen. BESPM, ein N-Bis(ethyl)-Analogon von Spermin, hat als eine modellhafte Verbindung für diese Strategie gedient. BESPM unterdrückt die Enzyme der Polyamin-Biosynthese schnell, braucht die natürlichen Polyamin-Pools auf und hemmt das Zellwachstum in vitro. Porter et al. (1987) *Cancer Res.* 47: 2821–2825. Außerdem unterdrückt BESPM die Polyamin-Aufnahme (Byers et al. (1990) *J. Physiol.* 142: 460–467; und Kramer et al. (1993) *J. Cell. Physiol.* 115: 399–407) und minimiert somit die Fähigkeit von Tumorzellen, ihren Bedarf an Polyaminen zu decken, indem sie diese aus ihrer Umgebung aufnehmen. BESPM und verwandte Analoga induzieren auch das Polyamin-verstoffwechselnde Enzym Spermidin/Spermin-N<sup>1</sup>-Acetyltransferase (SSAT) in bestimmten humanen Karzinomzelllinien.

**[0005]** BESPM und andere Polyamin-Analoga sind in der Behandlung einer großen Vielfalt von Erkrankungen, einschließlich einer Anzahl unterschiedlicher Krebsarten, verwendet zur Verwendung vorgeschlagen worden. US-Patent Nr. 5.541.230 und WO 98/17624. Polyamin-Analoga zeigten beispielsweise eine potente Antitumor-Aktivität gegen mehrere Melanom-Zelllinien und Tumoren in vitro (Porter et al. (1991) *Cancer Res.* 51: 3715–3720; Shappell et al. (1992) *Anticancer Res.* 12: 1083–1090) und in vivo unter Verwendung von Tumoren, die als Xenografts in athymischen Mäusen wuchsen (Bernacki et al. (1992) *Cancer Res.* 52: 2424–2430; Porter et al. (1993) *Cancer Res.* 53: 581–586). Eine potente Antitumor-Aktivität der Bis-Ethyl-Spermin-Analoga ist auch für pankreatische Krebszelllinien in vitro gezeigt worden (Chang et al. (1992) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 30: 183–188) und in vivo (Chang et al. (1992) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 30: 179–182). Polyamin-Analoga sind auch zur Verwendung in der Behandlung von Gehirntumor vorgeschlagen worden. Redgate et al. (1995) *J. Neurooncol.* 25: 167–79. Über ihre Nützlichkeit gegen Gehirn-, Bauchspeicheldrüsen- und Hautkrebs hinaus sind Polyamin-Analoga auch nützlich gegen Krebsarten von Blase, Knochen, Brust, Dickdarm, Verdauungstrakt, Lunge und Eierstock. Chang et al. (1993) *J. Urol.* 150: 1293–7; Snyder et al. (1994) *Anticancer Res.* 14: 347–56; Yuan et al. (1994) *Biochem. Pharmacol.* 45: 1587–92; Davidson et al. (1993) *Cancer Res.* 53: 2071–5; Berchtold et al. (1998) *J. Cell. Physiol.* 174: 380–6; Porter et al. (1988) *Adv. Exp. Med. Biol.* 250: 677–90; US-Patent Nrn. 5.498.522 und 5.374.658. US-Patent Nr. 5.498.522 stellt die Verwendung von Sper-

midin/Spermin-N<sup>1</sup>-Acetyltransferase als einem prognostischen Indikator der Wirksamkeit eines Polyamin-Analogs gegen einen malignen Tumor vor.

**[0006]** Polyamin-Analoga sind zur Behandlung von Prostatakrebs verwendet worden. Mi et al. (1988) Prostate 34: 51–60. Polyamine werden in großen Mengen durch die Prostata-drüse produziert und sind in der Seminalflüssigkeit reichlich vorhanden. Herr et al. (1984) Cancer 53: 1294–8. Polyamin-Analoga wie BE-4444, BE-373 und BE-333 sind besonders wirksam im Hemmen von Prostata-Xenografttumoren in Nacktmäusen. Zagaja et al. (1998) Cancer Chem. Pharm. 41: 505–512; Jeffers et al. (1997) Cancer Chem. Pharm. 40: 172–179; Feuerstein et al. (1991) J. Cell. Biochem. 46: 37–47; und Marton et al. (1995) Ann. Rev. Pharm. Toxicol. 35: 55–91.

**[0007]** Über die Behandlung von Krebs hinaus weisen Polyamine und deren Analoga Anwendungen in der Behandlung einer Anzahl anderer Erkrankungen und bei zahlreichen weiteren medizinischen Anwendungen auf. Von oxidierten Polyaminen wird angenommen, dass sie das Wachstum von Parasiten hemmen (Morgan et al. (1983) Adv. Polyamine Res. 4: 169–174; Morgan et al. (1986) Biochem. J. 236: 97–101; und US-Patent Nr. 4.935.449) und die Infektivität ausgewählter Bakterien- und Pilzstämmen unterdrücken (Bachrach et al. (1971) J. Gen. Virol 13: 415–22; Nishimura et al. (1971) Biochim. Biophys. Acta 247: 153–6; und US-Patent Nr. 5.744.453). Polyamine wie Spermin und Polyamin-Analoga sind ebenfalls antiviral, und einige sind antiinsektizidal. Bachrach et al. (1972) Appl. Microbiol. 23: 232–5; Bachrach et al. (1971) J. Gen. Virol. 11: 1–9; US-Patent Nrn. 5.021.409; 5.606.053; 5.608.061; 5.612.478 und 5.681.837. Außerdem können oxidierte Polyamine, wie zum Beispiel Spermindialdehyd, in der Behandlung von Gewebegräften und anderen Organen für die Transplantation verwendet werden. US-Patent Nr. 5.374.658. Polyamin-Analoga können ebenfalls zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen und eines Neurotraumas, wie etwa ein Schlaganfall, verwendet werden. US-Patent Nrn. 5.646.188 und 5.677.349. Polyamin-Analoga sind auch als nützlich als antipsoriatische Agenzien berichtet worden, ebenso wie in der Behandlung der Epilepsie, der Alzheimer-Krankheit und der Multiplen Sklerose, wie beschrieben in US-Patent Nr. 5.646.188. Polyamin-Analoga sind außerdem nützlich in der Behandlung und Verhütung der Restenose. US-Patent Nr. 5.516.807. Polyamin-Analoga sind darüber hinaus nützlich in der Behandlung von Magengeschwüren. Igarashi et al. (1990) Biochem. Biophys. Res. Commun. 172: 715–20. Außerdem sind Polyamin-Derivate, einschließlich N-Alkylthiopolyamin-Derivate, Polyaminthiole und Polyaminphenole als radioprotektive Agenzien für normale Gewebe während der Radiotherapie nützlich. US-Patente Nrn. 5.217.964; 5.354.782 und 5.434.145.

**[0008]** Polyamine und deren Analoga können einzeln oder in Verbindung mit zusätzlichen Agenzien verabreicht werden. Beispielsweise können therapeutische Polyamine zusammen mit 1,3-Bis(2-chlorethyl)-1-nitrosourea verabreicht werden. US-Patent Nr. 5.541.230. In der Behandlung von Krebs können Polyamine gemeinsam mit verschiedenen cytotoxischen Agenzien, einschließlich antineoplastischer Vinca-Alkaloide, Antibiotika, Antimetaboliten und Platin-Koordinationskomplexen verabreicht werden. US-Patent Nr. 5.654.287.

**[0009]** Über die verschiedenen zuvor genannten medizinischen Anwendungen hinaus finden Polyamine und Polyamin-Analoga eine Vielfalt von industriellen Anwendungen, einschließlich der Derivatisierung von Kieselgel. US-Patent Nr. 5.763.388. Polyamine sind auch in Verbindung mit anderen Klärhilfen zur Behandlung von Abwässern verwendet worden. US-Patent Nrn. 5.413.719 und 5.707.532. Die Kombination aus Aluminiumchlorhydrat und einem Polyamin stellt ein wirksames emulsionsbrechendes Mittel für Umkehr-(Öl-in-Wasser)-Emulsionen dar, z.B. in einer Matrix, die sich zum Großteil aus Öl zusammensetzt, wie in einer Rohölsalzungseinheit zu finden. US-Patent Nr. 5.607.574. Polyamine sind auch zur Geruchsbeseitigung bei Polysulfiden nützlich. US-S.I.R. H1.633. Polyamine sind außerdem in industriellen Farbstoffen nützlich. US-Patent Nr. 5.672.202. Polyamine und heißes Wasser können auch zur Herstellung von Mikrokapseln verwendet werden. US-Patent Nr. 5.401.443. Die antioxidativen und Metallchelat-bildenden Wirkungen von Polyaminen sind im Überblick dargestellt bei Lovaas (1997) Adv. Pharmacol. 38: 119–149.

**[0010]** Die Entwicklung neuer Polyamin-Analoga für verschiedene Anwendungen, einschließlich der Behandlung von Krankheiten, wäre von Vorteil.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

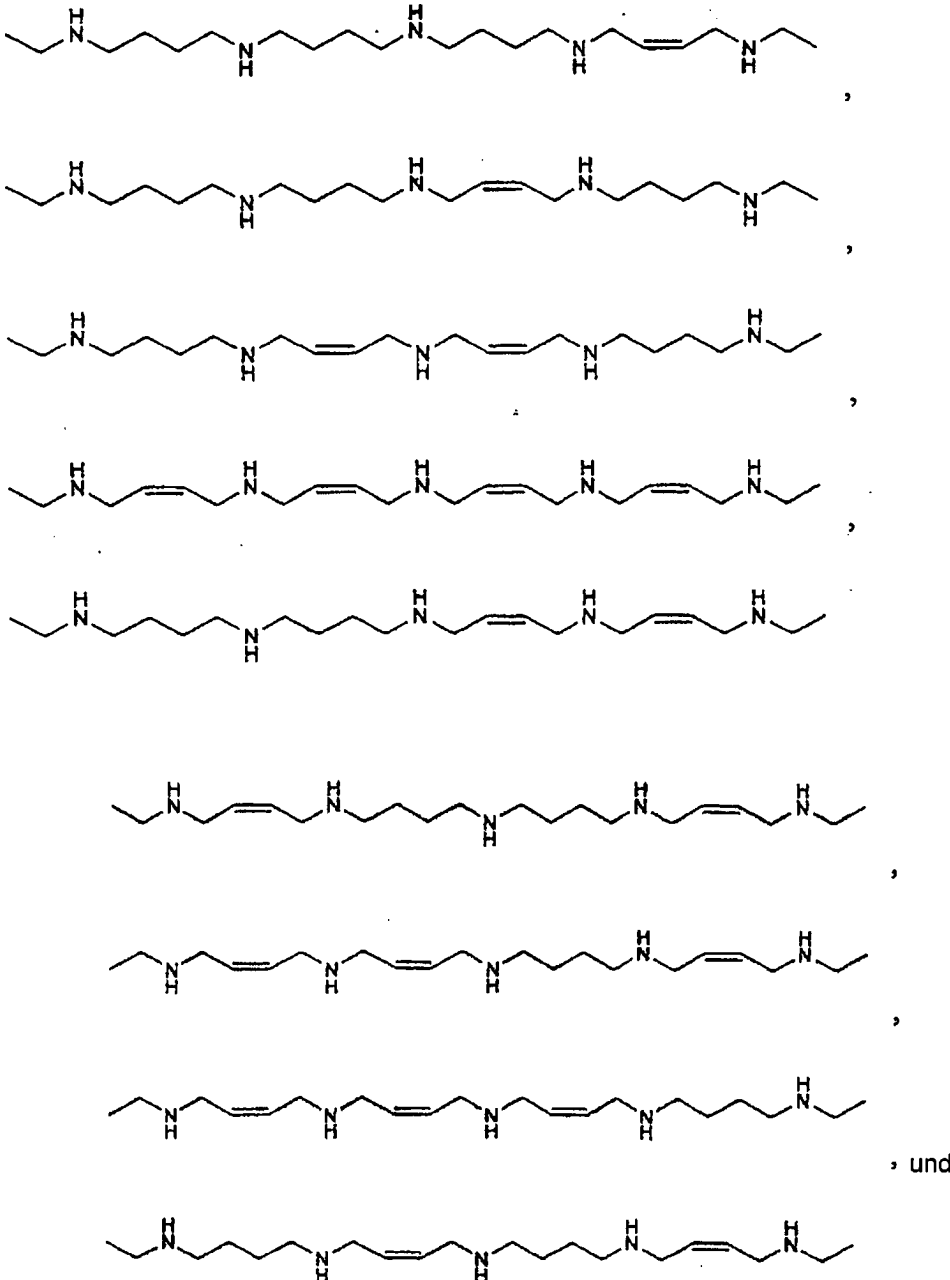
**[0011]** Die Erfindung stellt neue Polyamin-Analoga, Zusammensetzungen, die ein Polyamin-Analogon umfassen, und Verfahren unter Anwendung der Analoga und Kompositionen bereit. Bei einer Ausführungsform ist das Polyamin-Analogon konformationell eingeschränkt.

**[0012]** Bei einer anderen Ausführungsform ist das Polyamin-Analogon ausgewählt aus Verbindungen der fol-

genden Formel:

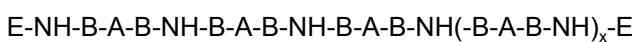


worin A unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkenyl; B unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: einer Einzelbindung, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl; und E unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkenyl; unter der Voraussetzung, dass entweder mindestens eine A-Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkenyl, oder mindestens eine B-Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl; und alle Salze oder Stereoisomere davon. Zu spezifischen Ausführungsformen der Verbindungen dieses Typs zählen:

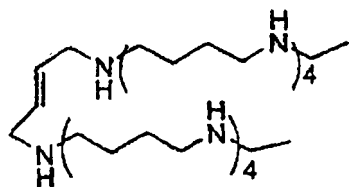


und jegliches Salz oder Stereoisomer davon.

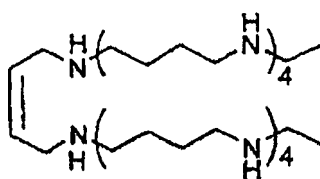
**[0013]** Bei einer anderen Ausführungsform ist das Polyamin-Analogon ausgewählt aus der Gruppe von Verbindungen der folgenden Formel:



worin A unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkenyl; B unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: einer Einzelbindung, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl; E unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkenyl; und x eine ganze Zahl von 2 bis 16 ist; unter der Voraussetzung, dass entweder mindestens eine A-Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkenyl, oder mindestens eine B-Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl; und alle Salze oder Stereoisomere davon. Zu spezifischen Ausführungsformen der Verbindungen dieses Typs zählen



und



und jegliches Salz und Stereoisomer davon.

**[0014]** Die Erfindung stellt auch Verfahren zur Behandlung einer Indikation bereit, umfassend den Schritt des Verabreichens an das Individuum einer wirksamen Menge einer Zusammensetzung, umfassend ein Polyamin-Analogon, vorzugsweise ein konformationell eingeschränktes Polyamin-Analogon.

**[0015]** Bei einer Methode ist die Indikation Krebs. Bei verschiedenen Ausführungsformen betrifft der Krebs Zellen von Blase, Blut, Gehirn, Brust, Dickdarm, Verdauungstrakt, Lunge, Eierstöcken, Bauchspeicheldrüse, Prostata-drüse oder Haut. Bei anderen Ausführungsformen kann die Indikation auch beinhalten, ohne darauf beschränkt zu sein, die Alzheimer-Krankheit, Epilepsie, Multiple Sklerose, Probleme in Verbindung mit Gewebegrfts und Organtransplantaten, Psoriasis, Restenose, Magengeschwüre oder Gewebewucherung nach einer Operation. Bei anderen Ausführungsformen ist die Indikation eine Infektion oder Infestation mit Parasiten, Bakterien, Pilzen oder Insekten. Das Polyamin-Analogon ist ausgewählt aus den vorangehenden Gruppen von Verbindungen.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0016]** **Fig. 1** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an BE-4444 (o), SL-11121 (●), SL-11122 (□), SL-11123 (■), SL-11126 (Δ), SL-11127 (▲), SL-11128 (◇), SL-11129 (◆), SL-11130 (▽), SL-11133 (▼) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen PC3 zeigt.

ED<sub>50</sub> von BE-4444 = 0,6 μM, SL-11121 = 0,52 μM, SL-11122 > 31,25 μM, SL-11123 > 31,25 μM, SL-11126 = 0,2 μM, SL-11127 > 31,25 μM, SL-11128 = 0,5 μM, SL-11129 = 1,7 μM, SL-11130 > 31,25 μM und SL-11133 > 31,25 μM.

**[0017]** **Fig. 2** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an BE-4444 (o), SL-11121 (●), SL-11122 (□), SL-11123 (■), SL-11126 (Δ), SL-11127 (▲), SL-11128 (◇), SL-11129 (◆), SL-11130 (▽), SL-11133 (▼) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen DU145 zeigt.

ED<sub>50</sub> von BE-4444 = 0,07 μM, SL-11121 = 0,08 μM, SL-11122 = 0,08 μM, SL-11123 = 0,51 μM, SL-11126 = 0,51 μM, SL-11127 = 0,22 μM, SL-11128 = 0,14 μM, SL-11129 = 0,32 μM, SL-11130 = 0,43 μM und SL-11133 = 0,34 μM.

**[0018]** **Fig. 3** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an BE-4444 (o), SL-11121 (●), SL-11122 (□), SL-11123 (■), SL-11126 (Δ), SL-11127 (▲), SL-11128 (◇), SL-11129 (◆), SL-11130 (▽), SL-11133 (▼) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen DUPRO zeigt.

ED<sub>50</sub> von BE-4444 = 0,2 μM, SL-11121 = 0,4 μM, SL-11122 = 0,56 μM, SL-11123 > 31,25 μM, SL-11126 = 1,1 μM, SL-11127 = 1,3 μM, SL-11128 = 1,28 μM, SL-11129 > 31,25 μM, SL-11130 > 31,25 μM und SL-11133 = 31,25 μM.

**[0019] Fig. 4** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an BE-4444 (o), SL-11121 (●), SL-11126 (Δ), SL-11128 (◇) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen LN-CAP zeigt.

ED<sub>50</sub> von BE-4444 = 0,14 μM, SL-11121 = 0,14 μM, SL-11126 = 0,55 μM und SL-11128 = 0,3 μM.

**[0020] Fig. 5** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an BE-4444 (o), SL-11121 (●), SL-11122 (□), SL-11123 (■), SL-11126 (Δ), SL-11127 (▲) und SL-11128 (◇) auf das Überleben der kultivierten humanen Dickdarmkrebszellen HT29 zeigt.

ED<sub>50</sub> von BE-4444 = 0,5 μM, SL-11121 = 0,8 μM, SL-11122 = 0,8 μM, SL-11123 = 10,42 μM, SL-11126 = 1,5 μM, SL-11127 = 2,91 μM und SL-11128 = 1,35 μM.

**[0021] Fig. 6** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an BE-4444 (o), SL-11121 (●), SL-11122 (□), SL-11123 (■) und SL-11126 (Δ) auf das Überleben der kultivierten humanen Lungenkrebszellen A549 zeigt.

ED<sub>50</sub> von BE-4444 > 31,25 μM, SL-11121 > 31,25 μM, SL-11122 > 31,25 μM, SL-11123 > 31,25 μM und SL-11126 > 31,25 μM.

**[0022] Fig. 7** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an BE-4444 (o), SL-11121 (●), SL-11122 (□), SL-11123 (■) und SL-11126 (Δ) auf das Überleben der kultivierten humanen Brustkrebszellen MCF7 zeigt.

ED<sub>50</sub> von BE-4444 > 31,25 μM, SL-11121 = 17,0 μM, SL-11122 > 31,25 μM, SL-11123 > 31,25 μM und SL-11126 = 0,7 μM.

**[0023] Fig. 8** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11105 (●), SL-11124 (o), SL-11132 (■) und BE-333 (□) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen PC3 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11105 > 31,25 μM, SL-11124 > 31,25 μM, SL-11132 > 31,25 μM und BE-333 = 0,34 μM.

**[0024] Fig. 9** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11105 (●), SL-11124 (o), SL-11132 (■) und BE-333 (□) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen DU145 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11105 = 1,6 μM, SL-11124 > 31,25 μM, SL-11132 = 0,015 μM und BE-333 = 0,12 μM.

**[0025] Fig. 10** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11105 (●), SL-11124 (o), SL-11132 (■) und BE-333 (□) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen DUPRO zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11105 = 0,43 μM, SL-11124 > 31,25 μM, SL-11132 > 31,25 μM und BE-333 = 0,9 μM.

**[0026] Fig. 11** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11105 (●), SL-11124 (o) und BE-333 (□) auf das Überleben der kultivierten humanen Dickdarmkrebszellen HT29 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11105 = 25,2 μM, SL-11124 > 31,25 μM und BE-333 = 0,3 μM.

**[0027] Fig. 12** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11105 (●), SL-11124 (o) und BE-333 (□) auf das Überleben der kultivierten humanen Lungenkrebszellen A549 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11105 = 0,43 μM, SL-11124 > 31,25 μM und BE-333 = 0,3 μM.

**[0028] Fig. 13** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11105 (●), SL-11124 (o) und BE-333 (□) auf das Überleben der kultivierten humanen Brustkrebszellen MCF7 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11105 > 31,25 μM, SL-11124 > 31,25 μM und BE-333 = 3,7 μM.

**[0029] Fig. 14** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11105 (●) und BE-333 (□) auf das Überleben der kultivierten humanen Gehirntumorzellen U251 MG NCI zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11105 = 25,9 μM und BE-333 = 0,23 μM.

**[0030] Fig. 15A** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11093 (●), SL-11098 (o), SL-11099 (■), SL-11100 (□), SL-11101 (▲), SL-11102 (Δ) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen PC3 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11093 = 1,6 μM, SL-11098 = 1,4 μM, SL-11099 = 2,5 μM, SL-11100 = 4,7 μM, SL-11101 = 7,7 μM, SL-11102 > 31,25 μM und BE-444 = 0,7 μM.

**[0031] Fig. 15B** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11103 (●), SL-11104 (o), SL-11108 (■), SL-11114 (□), SL-11118 (▲), SL-11119 (Δ) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen PC3 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11103 > 31,25 μM, SL-11104 > 31,25 μM, SL-11108 = 2,2 μM, SL-11114 = 0,7 μM, SL-11118 = 1,65 μM, SL-11119 > 31,25 μM und BE-444 = 0,7 μM.

**[0032] Fig. 16A** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11093 (●), SL-11098 (o), SL-11099 (■), SL-11100 (□), SL-11101 (▲), SL-11102 (Δ) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen DU145 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11093 = 1,016 μM, SL-11098 = 0,02 μM, SL-11099 = 0,014 μM, SL-11100 = 0,021 μM, SL-11101 = 0,22 μM, SL-11102 = 0,03 μM und BE-444 = 0,03 μM.

**[0033] Fig. 16B** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11103 (●), SL-11104 (o), SL-11108 (■), SL-11114 (□), SL-11118 (▲), SL-11119 (Δ) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen DU145 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11103 = 2,8 μM, SL-11104 = 9,4 μM, SL-11108 = 0,13 μM, SL-11114 = 0,13 μM, SL-11118 = 0,05 μM, SL-11119 = 0,08 μM und BE-444 = 0,03 μM.

**[0034] Fig. 17A** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11099 (■), SL-11100 (□), SL-11101 (▲), SL-11102 (Δ) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen DUPRO zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11099 = 0,08 μM, SL-11100 = 0,3 μM, SL-11101 = 0,85 μM, SL-11102 = 0,15 μM und BE-444 = 0,2 μM.

**[0035] Fig. 17B** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11108 (■), SL-11114 (□), SL-11118 (▲), SL-11119 (Δ) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen DUPRO zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11108 = 0,98 μM, SL-11114 = 0,64 μM, SL-11118 = 0,25 μM, SL-11119 = 0,44 μM und BE-444 = 0,2 μM.

**[0036] Fig. 18A** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11093 (●), SL-11098 (o), SL-11099 (■), SL-11100 (□) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen LNCAP zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11093 = 0,21 μM, SL-11098 = 0,17 μM, SL-11099 = 0,21 μM, SL-11100 = 0,7 μM und BE-444 = 0,1 μM.

**[0037] Fig. 18B** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11108 (■), SL-11114 (□), SL-11118 (▲) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen LNCAP zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11108 = 7,7 μM, SL-11114 = 3,0 μM, SL-11118 = 0,21 μM und BE-444 = 0,1 μM.

**[0038] Fig. 19A** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11093 (●), SL-11098 (o), SL-11099 (■), SL-11100 (□), SL-11101 (▲), SL-11102 (Δ) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Dickdarmkrebszellen HT29 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11093 = 0,4 μM, SL-11098 = 0,4 μM, SL-11099 = 1,0 μM, SL-11100 = 2,0 μM, SL-11101 = 5,2 μM, SL-11102 = 0,73 μM und BE-444 = 0,93 μM.

**[0039] Fig. 19B** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11103 (●), SL-11104 (o), SL-11108 (■), SL-11114 (□), SL-11118 (▲), SL-11119 (Δ) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Dickdarmkrebszellen HT29 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11103 = 29,4 μM, SL-11104 = 25,8 μM, SL-11108 = 2,0 μM, SL-11114 = 3,6 μM, SL-11118 = 0,98 μM, SL-11119 = 0,97 μM und BE-444 = 0,93 μM.

**[0040] Fig. 20A** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11093 (●), SL-11098 (o), SL-11099 (■), SL-11100 (□), SL-11101 (▲), SL-11102 (Δ) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Lungenkrebszellen A549 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11093 = 0,26 μM, SL-11098 = 0,29 μM, SL-11099 = 0,51 μM, SL-11100 = 0,65 μM, SL-11101 = 2,2 μM, SL-11102 = 0,15 μM und BE-444 = 0,15 μM.

**[0041] Fig. 20B** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11103 (●),

SL-11104 (o), SL-11108 (■), SL-11114 (□), SL-11118 (▲) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Lungenkrebszellen A549 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11103 = 12,4 µM, SL-11104 > 31,25 µM, SL-11108 > 31,25 µM, SL-11114 > 31,25 µM, SL-11118 = 0,214 µM und BE-444 = 0,15 µM.

**[0042] Fig. 21A** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11093 (●), SL-11098 (o), SL-11099 (■), SL-11100 (□), SL-11101 (▲), SL-11102 (Δ) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Brustkrebszellen MCF7 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11093 = 0,66 µM, SL-11098 > 31,25 µM, SL-11099 = 26,3 µM, SL-11100 > 31,25 µM, SL-11101 > 31,25 µM, SL-11102 > 31,25 µM und BE-444 > 31,25 µM.

**[0043] Fig. 21B** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11103 (●), SL-11104 (o), SL-11108 (■) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Brustkrebszellen MCF7 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11103 > 31,25 µM, SL-11104 > 31,25 µM, SL-11108 > 31,25 µM und BE-444 > 31,25 µM.

**[0044] Fig. 22A** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11093 (●), SL-11098 (o), SL-11099 (■), SL-11100 (□), SL-11101 (▲), SL-11102 (Δ) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Gehirntumorzellen U251 MG NCI zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11093 = 0,07 µM, SL-11098 = 0,1 µM, SL-11099 = 0,11 µM, SL-11100 = 0,22 µM, SL-11101 = 1,7 µM, SL-11102 = 0,15 µM und BE-444 = 0,2 µM.

**[0045] Fig. 22B** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11103 (●), SL-11104 (o), SL-11108 (■) und BE-444 (◆) auf das Überleben der kultivierten humanen Gehirntumorzellen U251 MG NCI zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11103 = 9,5 µM, SL-11104 = 14,71 µM, SL-11108 = 2,0 µM und BE-444 = 0,2 µM.

**[0046] Fig. 23** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11091 (●), SL-11094 (o) und BE-343 (■) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen PC3 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11091 > 31,25 µM, SL-11094 > 31,25 µM und BE-343 = 0,24 µM.

**[0047] Fig. 24** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11091 (●), SL-11094 (o) und BE-343 (■) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen DU145 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11091 = 4,33 µM, SL-11094 = 15,4 µM und BE-343 = 0,6 µM.

**[0048] Fig. 25** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11091 (●), SL-11094 (o) und BE-343 (■) auf das Überleben der kultivierten humanen Dickdarmkrebszellen HT29 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11091 > 31,25 µM, SL-11094 = 28,8 µM und BE-343 = 0,6 µM.

**[0049] Fig. 26** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11091 (●), SL-11094 (o) und BE-343 (■) auf das Überleben der kultivierten humanen Lungenkrebszellen A549 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11091 > 31,25 µM, SL-11094 > 31,25 µM und BE-343 = 0,2 µM.

**[0050] Fig. 27** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11091 (●), SL-11094 (o) und BE-343 (■) auf das Überleben der kultivierten humanen Brustkrebszellen MCF7 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11091 > 31,25 µM, SL-11094 > 31,25 µM und BE-343 = 0,5 µM.

**[0051] Fig. 28** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11091 (●), SL-11094 (o) und BE-343 (■) auf das Überleben der kultivierten humanen Gehirntumorzellen U251 MG NCI zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11091 > 31,25 µM, SL-11094 > 31,25 µM und BE-343 = 0,14 µM.

**[0052] Fig. 29** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11141 (●), SL-11144 (□), SL-11150 (■) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen PC3 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11141 > 31,25 µM, SL-11144 = 0,3 µM und SL-11150 = 0,5 µM.

**[0053] Fig. 30** ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11141 (●), SL-11144 (□), SL-11150 (■) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen DU145 zeigt.

ED<sub>50</sub> von SL-11141 = 0,13 µM, SL-11144 = 0,1 µM und SL-11150 = 0,11 µM.

[0054] [Fig. 31](#) ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11141 (●), SL-11144 (□), SL-11150 (■) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen DUPRO zeigt. ED<sub>50</sub> von SL-11141 = 0,71 µM, SL-11144 = 0,36 µM und SL-11150 = 0,48 µM.

[0055] [Fig. 32](#) ist ein Schaubild, das den in vitro-Effekt zunehmender Konzentrationen an SL-11141 (●), SL-11144 (□), SL-11150 (■) auf das Überleben der kultivierten humanen Prostatakrebszellen LNCAP zeigt. ED<sub>50</sub> von SL-11141 = 0,07 µM, SL-11144 = 0,20 µM und SL-11150 = 0,23 µM.

[0056] [Fig. 33](#) veranschaulicht die Synthesemethodologie, die zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung angewendet wird.

[0057] [Fig. 34](#) veranschaulicht eine weitere Synthesemethodologie, die zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung angewendet wird.

[0058] [Fig. 35](#) veranschaulicht eine weitere Synthesemethodologie, die zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung angewendet wird.

[0059] [Fig. 36](#) veranschaulicht eine weitere Synthesemethodologie, die zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung angewendet wird.

[0060] [Fig. 37](#) veranschaulicht eine weitere Synthesemethodologie, die zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung angewendet wird.

[0061] [Fig. 38](#) veranschaulicht eine weitere Synthesemethodologie, die zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung angewendet wird.

## AUSFÜHRUNGSFORMEN DER ERFINDUNG

[0062] Die vorliegende Erfindung umfasst neue, konformationell eingeschränkte Polyamin-Analoga und Zusammensetzungen, die diese Verbindungen umfassen. Diese Analoga sind als antiproliferative Agentien zur Unterdrückung der Zellvermehrung nützlich. Die Analoga finden Verwendung in der Behandlung verschiedener Erkrankungen, einschließlich einer Verwendung als Antikrebsmittel in der Behandlung verschiedener Krebsarten. Die Analoga sind auch als antimikrobielle Mittel nützlich. Zu den neuen Polyamin-Analoga zählen die in den Syntheschemata ([Fig. 33–Fig. 38](#)) und Tabelle 1 gezeigten Verbindungen.

### Definitionen

[0063] Mit "Polyamin-Analogon" ist ein organisches Kation gemeint, das strukturell ähnlich, doch nicht-identisch zu Polyaminen wie Spermin und/oder Spermidin und deren Vorläufer, Diamin-Putrescin, ist. Mit einem "Polyamin", einem im Fachgebiet wohlverstandenen Begriff, ist jegliches aus einer Gruppe von aliphatischen, geradkettigen Aminen gemeint, die biosynthetisch von Aminosäuren abgeleitet sind; Polyamine sind im Überblick wiedergegeben bei Marton et al. (1995) Ann. Rev. Pharm. Toxicol. 35: 55–91. Polyamin-Analoga können verzweigt oder unverzweigt sein. Zu Polyamin-Analoga zählen, ohne darauf beschränkt zu sein, BE-4444 [1,19-Bis(ethylamino)-5,10,15-triazanonadecan]; BE-333 [N1,N11-Diethylnorspermin; DENSPM; 1,11-Bis(ethylamino)-4,8-diazaundecan; Thermine; Warner-Parke-Davis]; BE-33 [N1,N7-Bis(ethyl)norspermidin]; BE-34 [N1,N8-Bis(ethyl)spermidin]; BE-44 [N1,N9-Bis(ethyl)homospermidin]; BE-343 [N1,N12-Bis(ethyl)spermin; Diethylspermin-N1-N12; DESPM]; BE-373 [N,N'-Bis(3-ethylamino)propyl]-1,7-heptandiamin; Merrell-Dow]; BE-444 [N1,N14-Bis(ethyl)homospermin; Diethylhomospermin-N1-N14]; BE-3443 [1,17-Bis(ethylamino)-4,9,14-triazaheptadecan]; und BE-4334 [1,17-Bis(ethylamino)-5,9,13-triazaheptadecan]; 1,12-Me<sub>2</sub>-SPM [1,12-Dimethylspermin]. Zusätzliche Polyamin-Analoga sind beschrieben in der Internationalen Patentanmeldung WO 98/17624 und US-Patent Nr. 5.889.061. Verschiedene neue Polyamin-Analoga sind in den Syntheschemata der [Fig. 33–Fig. 38](#) und der Tabelle 1 veranschaulicht.

[0064] Mit "konformationell eingeschränkt" ist gemeint, dass in einem Polyamin-Analogon mindestens zwei Aminogruppen im Molekül eingesperrt oder in ihrer räumlichen Konfiguration relativ zueinander eingeschränkt sind. Die Aminogruppen innerhalb des Moleküls können primäre, sekundäre, tertiäre oder quaternäre sein, und sind vorzugsweise primäre oder sekundäre Aminogruppen. Die relative Bewegung zweier Aminogruppen kann zum Beispiel durch Einbau einer zyklischen oder ungesättigten Komponente zwischen die beiden (beispielsweise, ohne darauf beschränkt zu sein, eines Rings, wie etwa eines aus drei Kohlenstoff bestehenden Rings, aus vier Kohlenstoff bestehenden Rings, aus fünf Kohlenstoff bestehenden Rings, aus sechs Koh-

lenstoffen bestehenden Rings oder einer Doppel- oder Dreifachbindung, wie etwa einer Doppel- oder Dreifach-Kohlenstoffbindung) eingeschränkt sein. Gruppen, die die konformationelle Flexibilität durch sterische Hinderung einschränken, aber dennoch strukturell günstig für die antiproliferativen, Antikrebs- oder antimikrobiellen Wirkungen sind, können ebenfalls gemäß der Erfindung verwendet werden. Ein "konformationell eingeschränktes" Polyamin-Analogon kann mindestens zwei Aminogruppen umfassen, die relativ zueinander konformationell eingeschränkt sind, kann aber dennoch auch Aminogruppen umfassen, die relativ zueinander konformationell nicht eingeschränkt sind. Flexible Moleküle wie Spermin und BE-444 können eine Unzahl von Konformationen aufweisen und sind daher konformationell nicht eingeschränkt. Zu konformationell eingeschränkten Polyamin-Analoga zählen, ohne darauf beschränkt zu sein, die in Tabelle 1 aufgelisteten und in [Fig. 33–Fig. 38](#) veranschaulichten Verbindungen.

**[0065]** Eine "Indikation" umfasst jegliches Symptom oder ähnliches, welches auf ein geeignetes Heilmittel oder Behandlung hindeutet oder welches das Vorhandensein einer Erkrankung oder eines anderen nicht-gesunden Zustandes aufzeigt. Wie hierin verwendet, beinhaltet "Indikation" auch eine "Krankheit" selbst, wobei eine Krankheit ein Zustand eines Organs, Teils, Struktur oder Systems des Körpers ist, in welchem eine inkorrekte Funktion als Folge der Auswirkung(en) von Erbanlage, Infektion, Ernährung und/oder Umwelt, und/oder anderen Ursachen, vorliegt. Die Indikation kann Krebs umfassen. Mit "Krebs" ist das abnormale Vorhandensein von Zellen gemeint, die ein relativ autonomes Wachstum zeigen, so dass sie einen anomalen Wachstums-Phänotyp aufweisen, gekennzeichnet durch einen beträchtlichen Verlust der Kontrolle über die Zellvermehrung. Kanzeröse Zellen können gutartig oder bösartig sein. Bei verschiedenen Ausführungsformen befällt der Krebs Zellen von Blase, Blut, Gehirn, Brust, Dickdarm, Verdauungstrakt, Lunge, Eierstöcken, Bauchspeicheldrüse, Prostata-drüse oder Haut. Bei anderen Ausführungsformen kann die Indikation auch umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, die Alzheimer-Krankheit, Epilepsie, Multiple Sklerose, Probleme in Verbindung mit Gewebegrfts und Organtransplantaten, Psoriasis, Restenose, Magengeschwüre oder Gewebewucherung nach einer Operation. Bei anderen Ausführungsformen ist die Indikation eine Infektion oder Infestation mit Parasiten, Bakterien, Pilzen oder Insekten.

**[0066]** Ein "Individuum" ist ein Wirbler, vorzugsweise ein Säuger, bevorzugter ein Mensch. Zu Säugern zählen, ohne darauf beschränkt zu sein, landwirtschaftliche Nutztiere, Sporttiere, Nager, Primaten und Haustiere. Vorzugsweise ist von dem Individuum bekannt oder besteht bei ihm der Verdacht, von Krebs oder einer anderen Krankheit befallen zu sein, die mit einem Polyamin-Analogon behandelbar ist.

**[0067]** Eine "wirksame Menge" oder "therapeutische Menge" ist eine ausreichende Menge, um nutzbringende oder erwünschte klinische Resultate zu erzielen. Eine wirksame Menge kann in einer oder mehreren Verabreichungen verabreicht werden. Für die Zwecke dieser Erfindung ist eine wirksame Menge eines Polyamin-Analogons eine Menge, die ausreichend ist, um das Fortschreiten des Erkrankungszustands zu lindern, zu erleichtern, zu stabilisieren, umzukehren, zu verlangsamen oder zu verzögern. Eine therapeutische Menge eines Polyamins der vorliegenden Erfindung ist eine ausreichende Menge, um die Vermehrung der erkrankten Zellen zu hemmen. Ein Polyamin-Analogon wird als ein wirksames Antitumor- oder Antikrebsmittel erachtet, wenn es gegen mindestens eine Art von Krebszelllinie wirksam ist, selbst wenn es nicht gegen eine unterschiedliche Zelllinie wirksam ist.

**[0068]** Wie hierin verwendet, stellt "Behandlung" einen Ansatz zur Erzielung zuträglicher oder erwünschter klinischer Ergebnisse dar. Für die Zwecke dieser Erfindung zählen zu zuträglichen oder erwünschten klinischen Ergebnissen, ohne darauf beschränkt zu sein, die Erleichterung der Symptome, die Verringerung des Umfangs der Erkrankung, die Stabilisierung (d.h. nicht Verschlechterung) des Erkrankungszustands, die Verhinderung der Ausweitung (d.h. Metastasierung) der Erkrankung, die Verzögerung oder Verlangsamung des Krankheitsverlaufs, die Milderung oder Linderung des krankhaften Zustandes, die Verbesserung der Lebensqualität und die vorübergehende Besserung (ob teilweise oder insgesamt), und zwar nachweislich oder nicht nachweislich. "Behandlung" kann auch eine verlängerte Überlebensrate im Vergleich zur erwarteten Überlebensrate ohne Erhalt einer Behandlung bedeuten.

**[0069]** "Lindern" einer Erkrankung bedeutet, dass das Ausmaß und/oder die nicht wünschenswerten klinischen Manifestationen eines krankhaften Zustands vermindert und/oder der Zeitverlauf des Fortschreitens verlangsamt oder verlängert wird im Vergleich zu einer nicht erfolgten Verabreichung der Polyamin-Analoga der vorliegenden Erfindung. Zu bevorzugten Polyamin-Analoga für die Verfahren zur Behandlung und Linderung einer Erkrankung zählen die in Tabelle 1 veranschaulichten Verbindungen.

**[0070]** Die neuen Polyamin-Analoga können zunächst auf der Grundlage der aktuellen Kenntnis über Polyamine und deren Analoga designed werden. Ohne an irgendeine bestimmte Theorie, die die Toxizität der Polyamin-Analoga erklärt, gebunden werden zu wollen, schlagen die Erfinder vor, dass das relevante Wissen jenes bezüglich der Polyamin-Interaktion mit DNA und der Fähigkeit zur Hervorrufung struktureller Veränderungen in Nukleinsäuren einbezieht. Feuerstein et al. (1991); Gosule et al. (1978) *J. Mol. Biol.* 121: 311–326; Behe et al. (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78: 1619–23; Jain et al. (1989) *Biochem.* 28: 2360–2364; und Basu et al. (1990) *Biochem. J.* 269: 329–334. Alternativ kann ein neues Polyamin-Analogon auf der Grundlage seiner wahrscheinlichen Fähigkeit zur Hemmung des Zellwachstums durch Unterdrücken der natürlichen Polyaminsynthese oder Aufbrauchen des intrazellulären natürlichen Polyamin-Pools designed werden. Porter et al. (1988) in *Advances in Enzyme Regulation*, Pergamon Press, S. 57–79. Vorzugsweise ist das neue Polyamin-Analogon konformationell eingeschränkt. Im nächsten Schritt wird das Polyamin-Analogon *in vitro* auf seine Wirksamkeit beim Hemmen der Vermehrung krankhafter Zellen, wie etwa Tumorzellen, getestet. Besteht das Polyamin-Analogon diesen Test, so kann es dann in Tieren, wie etwa Nacktmäusen mit Krebs-Xenografts, getestet werden. Wird die Verbindung als wirksam befunden, so kann die Testung mit Humanversuchen fortgesetzt werden.

**[0071]** Die vorliegende Erfindung umfasst neue Polyamin-Analoga, wie etwa die in [Fig. 33–Fig. 38](#) und Tabelle 1 gezeigten Analoga. Die Polyamin-Analoga der vorliegenden Erfindung sind konformationell eingeschränkt. Die Konformation stellt eine Determinante der räumlichen Anordnung der pharmakophoren oder funktionalen Gruppen dar, die mit den Rezeptor-Bindungsstellen interagieren. Letztere bevorzugen spezifische Liganden-Konformationen oder eine spezifische Verteilung der Konformationen. Ein flexibles Molekül, wie Spermin oder BE-4444, kann eine Unzahl von Konformationen aufweisen. Der Konformer, der an das Makromolekül (z.B. DNA oder RNA) bindet, muss nicht notwendigerweise derjenige mit der geringsten Energie sein, wie mittels spektroskopischer Methoden oder theoretisch durch Berechnungen der molekularen Mechanismen bestimmt. Die Bindungsenergie der Polyaminbindung an die Nukleinsäure kann durch Bildung eines instabilen Konformers überwunden werden. Umgekehrt könnte in Gegenwart eines konformationell starren Analogons eines flexiblen Moleküls das Wirts-Makromolekül seine Gesamtkonformation oder die Abstände von einem Strang zum anderen verändern. Die Wasserstoffbindung ist die Hauptbindungskraft sowohl von mit der helikalen Region einer tRNA, und sehr wahrscheinlich auch mit DNA, verbundenem Spermin als auch Spermidin. Frydman et al. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 9186–9191; und Fernandez et al. (1994) *Cell. Mol. Biol.* 40: 933–944. Die in den linearen Spermin-Analoga BE-343, BE-444 und BE-4444 vorhandenen sekundären Aminogruppen sind jene Gruppen, die am direktesten an der Bildung der Wasserstoffbindungen mit den gepaarten Basen der tRNA beteiligt sind. Daher können diese Aminogruppen, die gewöhnlich das zentrale Vier-Kohlenstoff- oder Drei-Kohlenstoff-Segment des Polyamin-Analogons flankieren, als das Pharmakophor des Polyamin-Analogons betrachtet werden. Sind die Stickstoffe lediglich durch ein Zwei-Kohlenstoff-Segment getrennt, so werden sie bei pH 7,4 nicht protoniert und bilden folglich keine Wasserstoffbindungen. Werden diese Aminogruppen in verschiedene Konfigurationen durch den Einbau zyklischer oder ungesättigter Komponenten in das Molekül des Polyamin-Analogons eingesperrt, so wird ein konformationell starres Analogon erhalten. Binden diese Analoga an DNA oder tRNA, so werden sie sehr wahrscheinlich eine Änderung der Konformation der Nukleinsäurestränge oder -schleifen hervorrufen, die von den konformationellen Änderungen, wie sie durch natürliche Polyamine hervorgerufen werden, abweichen wird. Eine Reihe konformationell eingeschränkter Analoga von Bis-Ethyl-Spermin, die cytotoxische Aktivitäten zeigten, ist in Tabelle 1 veranschaulicht und nachstehend beschrieben.

#### Polyamin-Analoga und Hemmung des Zellwachstums

**[0072]** Die Polyamin-Analoga der vorliegenden Erfindung sind wahrscheinlich für die Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen nützlich, einschließlich Krebs, Alzheimer-Krankheit, Epilepsie, Multiple Sklerose, Probleme in Verbindung mit Gewebegrfts und Organtransplantaten, Psoriasis, Restenose, Magengeschwüre oder Gewebewucherung nach einer Operation, oder eine Infektion oder Infestation mit Parasiten, Bakterien, Pilzen oder Insekten. Um die Wirksamkeit eines bestimmten neuartigen Polyamins für eine bestimmte medizinische Anwendung auszuwerten, können die Verbindungen zunächst gegen entsprechend ausgewählte Testzellen *in vitro* getestet werden. In einem nicht-beschränkenden Beispiel können Polyamin-Analoga gegen Tumorzellen, zum Beispiel Prostata-Tumorzellen, getestet werden. Aufgrund der einzigartigen Beschaffenheit des Polyamin-Stoffwechsels in der Prostata-Drüse können bei beispielhaften Experimenten Zelllinien genutzt werden, die zum Wachstum in Kultur als auch *in vivo* in athymischen Nacktmäusen fähig sind, wie etwa LNCaP. Horoszewicz et al. (1983) *Cancer Res.* 43: 1809–1818. Die Kultivierung und Behandlung der Karzinom-Zelllinien, die Zellzyklus- und Apoptose-Bestimmungen basierend auf Flusszytometrie; Enzym-Assays einschließ-

lich ODC-, SAMDC- und SSAT-Aktivitäten; und der Hochdruck-Flüssigchromatographie-Nachweis und -Quantifizierung der natürlichen Polyamine und Polyamin-Analoga sind im Fachgebiet beschrieben, zum Beispiel bei Mi et al. (1998) *Prostate* 34: 51–60; Kramer et al. (1997) *Cancer Res.* 57: 5521–27; und Kramer et al. (1995) *J. Biol. Chem.* 270: 2124–2132. Auswertungen der Wirkungen des neuen Polyamin-Analogons auf das Zellwachstum und den Polyamin-bezogenen Stoffwechsel können ebenfalls vorgenommen werden. Die Analyse beginnt mit  $IC_{50}$ -Bestimmungen basierend auf Dosis-Wirkungs-Kurven im Bereich von 0,1 bis 1000  $\mu$ M, vorgenommen für 72 Std. Aus diesen Studien können die Bedingungen definiert werden, die etwa 50% Wachstumshemmung erzeugen, und angewendet werden auf: (a) Verfolgung der Zeitabhängigkeit der Wachstumshemmung für bis zu 6 Tage, unter besonderer Beachtung der Abnahmen bei den Zellzahlen, die einen Wirkstoff-induzierten Zelltod bedeuten können; (b) Charakterisierung der Analogon-Effekte auf den Zellzyklus-Verlauf und die Apoptose unter Anwendung der Flusszytometrie (Analyse an anhaftenden und abgelösten Zellen vorzunehmen); (c) Untersuchung der Analogon-Effekte auf Polyamin-Stoffwechsel-Parameter, einschließlich der biosynthetischen Enzyme ODC, SAMDC, dem katabolischen Enzym SSAT und den Polyamin-Pools selbst. Die Analogon-Effekte können auf intrazelluläre Konzentrationen (mittels HPLC-Analyse) normalisiert werden, was auch eine Angabe ihrer relativen Fähigkeit zur Eindringung in Zellen liefert. Deutliche Unterschiede in der Analogon-Aufnahme können durch Untersuchung der Fähigkeit des Analogons, den Polyamin-Transporter zu nutzen und zu regulieren, weiter charakterisiert werden, wie durch Kompletions-Studien unter Verwendung eines radiomarkierten Spermidins ausgewertet, wie zuvor beschrieben bei Mi et al. (1998).

#### In vivo-Testung der Polyamin-Analoga

**[0073]** Analoga, die als eine potente oder Mechanismus-basierte antiproliferative Aktivität *in vitro* gegenüber kultivierten Karzinomzellen aufweisend befunden wurden, können in *in vivo*-Modellsystemen ausgewertet werden. Das erste Ziel ist die Bestimmung der relativen Toxizität der Analoga in nicht-Tumor-tragenden Tieren, wie etwa DBA/2-Mäusen. Gruppen von jeweils drei Tieren können mit zunehmenden Konzentrationen einer Verbindung, beginnend zum Beispiel mit 10 mg/kg, intraperitoneal injiziert werden. Die Toxizität, wie durch die Morbidität angegeben, wird über die ersten 24 Std. genau überwacht. Ein gut charakterisiertes Polyamin-Analogon wie BE-333 kann als ein interner Standard bei diesen Studien verwendet werden, da bereits eine Datenbank bezüglich der akuten Toxizität bei einer Einzeldosis-Behandlung relativ zur chronischen Toxizität bei einem 5× täglichen Dosierungsschema erstellt worden ist. Daher wird im Falle der neuen Analoga die Einzeldosis-Toxizität relativ zu BE-333 zur Berechnung des bei einem 5× täglichen Dosierungsschema anzuwendenden Dosisbereichs zugrunde gelegt.

**[0074]** Nachdem die höchste tolerierte Dosis bei einem 5× täglichen Dosierungsschema hergeleitet ist, wird die Antitumor-Aktivität bestimmt. Typischerweise können Tumoren subkutan in athymische Nacktmäuse mittels Trokar implantiert werden und dürfen 100–200 mm<sup>3</sup> erreichen, bevor die Behandlung mit einer 5× täglichen intraperitonealen Injektionsdosis aufgenommen wird. Die meisten Analoga können in einem Bereich von 10 bis 200 mg/kg gegeben werden. Die Analoga können bei drei Behandlungsdosen mit 10–15 Tieren pro Gruppe ausgewertet werden (mindestens drei aus jeder Gruppe können für pharmakodynamische Studien verwendet werden, wie nachstehend beschrieben). Die Mäuse können überwacht und zweimal wöchentlich zur Bestimmung der Tumorgöße und Toxizität gewogen werden. Die Tumorgöße wird durch multidirektionale Messung bestimmt, woraus das Volumen in mm<sup>3</sup> berechnet wird. Die Tumoren können weiter untersucht werden, bis das mittlere Tumolvolumen in jeder Gruppe 1500 mm<sup>3</sup> erreicht (d.h. 20% des Körpergewichts), zu welchem Zeitpunkt die Tiere geopfert werden können. Obschon sich die einleitende Antitumor-Untersuchung auf ein 5× tägliches Dosierungsschema stützt, kann eine konstante Infusion über eine Alzet-Pumpenzufuhr für 5 Tage vorgenommen werden, da dieses Schema die Antitumor-Aktivität von BE-333 gegen das humane A549-großzellige Lungenkarzinom enorm verbessert. Sharma et al. (1997) *Clin. Cancer Res.* 3: 1239–1244. Über die Auswertung der Antitumor-Aktivität hinaus können die Mengen an freiem Analogon in Tumorgewebe und normalen Gewebe in den Testtieren bestimmt werden.

#### Methoden zur Verabreichung der Polyamin-Analoga

**[0075]** Die Polyamin-Analoga der vorliegenden Erfindung können einem Individuum auf jeglichem im Fachgebiet bekannten Wege verabreicht werden, einschließlich, doch nicht beschränkt auf die hierin beschriebenen Wege. Die bevorzugte Verabreichung der neuen Polyamin-Analoga ist die auf intravenösen Wegen. Zu weiteren Verabreichungswegen zählen, ohne darauf beschränkt zu sein, der orale, intraarterielle, intratumorale, intramuskuläre, subkutane, intraperitoneale, gastrointestinale, und der direkt an ein spezifisches oder betroffenes Organ. Die hierin beschriebenen neuen Polyamin-Analoga sind in Form von Tabletten, Pillen, Pulvergemischen, Kapseln, Injektionsmittel, Lösungen, Suppositorien, Emulsionen, Dispersionen, Lebensmittel-Beimischungen und in anderen geeigneten Formen verabreichbar. Weitere Verabreichungsmethoden sind im Fach-

gebiet bekannt. Die pharmazeutische Dosierungsform, welche die hierin beschriebenen Verbindungen enthält, wird bequemerweise mit einem nicht-toxischen pharmazeutischen organischen Träger oder einem nichttoxischen pharmazeutischen anorganischen Träger vermischt. Zu typischen pharmazeutisch akzeptablen Trägern zählen zum Beispiel Mannitol, Harnstoff, Dextrane, Lactose, Kartoffel- und Maisstärken, Magnesiumstearat, Talk, Speiseöle, Polyalkylenglykole, Ethylcellulose, Poly(vinylpyrrolidon), Calciumcarbonat, Ethyloleat, Isopropylmyristat, Benzylbenzoat, Natriumcarbonat, Gelatine, Kaliumcarbonat, Kieselsäure und andere herkömmlicherweise verwendete akzeptable Träger. Die pharmazeutische Dosierungsform kann auch nicht-toxische Hilfssubstanzen enthalten, wie etwa Emulgatoren, Konservierungsmittel oder Benetzungsmittel und ähnliches. Ein geeigneter Träger ist ein solcher, der keine intolerierbaren Nebenwirkungen verursacht, doch den neuen Polyamin-Analoga die Beibehaltung ihrer pharmakologischen Aktivität im Körper erlaubt. Formulierungen für die parenterale und nicht-parenterale Wirkstoffverabreichung sind im Fachgebiet bekannt und sind angegeben in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Auflage, Mack Publishing (1990). Feste Formen wie Tabletten, Kapseln und Pulver können unter Verwendung einer herkömmlichen Tablettier- und Kapselbefüllungsanlage hergestellt werden, die im Fachgebiet wohlbekannt ist. Feste Dosierungsformen können eine beliebige Anzahl an zusätzlichen nicht-aktiven Inhaltsstoffen enthalten, die im Fachgebiet bekannt sind, einschließlich Exzipienten, Gleitmitteln, Trockenmitteln, Bindemitteln, Farbstoffen, Zerfallsmitteln, trockene Durchströmungsmodifikatoren, Konservierungsmitteln und ähnlichem. Flüssige Formen zur Ingestion können unter Verwendung bekannter Flüssigkeitsträger, einschließlich wässriger und nicht-wässriger Träger, Suspensionen, Öl-in-Wasser- und/oder Wasser-in-Öl-Emulsionen und ähnlichem formuliert werden. Flüssige Formulierungen können ebenfalls eine beliebige Anzahl an zusätzlichen nicht-aktiven Inhaltsstoffen enthalten, einschließlich Farbstoffen, Duftstoffen, Aromastoffen, Viskositätsmodifikatoren, Konservierungsmitteln, Stabilisatoren und ähnlichem. Für die parenterale Verabreichung können die neuen Polyamin-Analoga als injizierbare Dosierungen einer Lösung oder Suspension der Verbindung in einem physiologisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder als sterile Flüssigkeitsträger wie Wasser oder Öl, mit oder ohne zusätzliche grenzflächenaktive Mittel oder Adjuvantien, verabreicht werden. Eine anschauliche Liste der Trägeröle würde tierische und pflanzliche Öle (Erdnussöl, Sojabohnenöl), von Petroleum abgeleitete Öle (Mineralöl) und synthetische Öle enthalten. Allgemein sind für injizierbare Dosierungseinheiten Wasser, Salzlösung, wässrige Dextrose und verwandte Zuckerlösungen, und Ethanol- und Glykollösungen wie Propylenglykol oder Polyethylenglykol bevorzugte Flüssigkeitsträger. Die gewählte pharmazeutische Dosierungseinheit wird vorzugsweise so hergestellt und verabreicht, dass sie eine Endkonzentration des Wirkstoffs am Kontaktpunkt mit der Krebszelle von 1  $\mu\text{M}$  bis 10 mM liefert. Bevorzugter ist eine Konzentration von 1 bis 100  $\mu\text{M}$ . Wie mit allen pharmazeutischen Substanzen wird die optimale Wirkkonzentration der neuen Polyamin-Analoga empirisch bestimmt werden müssen und wird von der Art und dem Schweregrad der Erkrankung, dem Verabreichungsweg, dem Krankheitsverlauf und der gesundheitlichen Verfassung und Masse oder Körperfläche des Patienten abhängen. Solche Bestimmungen liegen innerhalb der Sachkenntnis eines Fachmanns des Gebiets. Polyamin-Analoga können als einziger aktiver Inhaltsstoff verabreicht werden oder können zusammen oder in Kombination mit einem anderen Wirkstoff verabreicht werden, einschließlich, doch nicht beschränkt auf cytotoxische Agenzien, Antibiotika, Antimetaboliten, Nitrosourea, Vinca-Alkaloide, Polypeptide, Antikörper, Cytokine etc.

**[0076]** Die folgenden Beispiele sind zur Veranschaulichung, jedoch nicht zur Beschränkung der Erfindung angegeben.

## BEISPIELE

### Synthese von konformationell eingeschränkten Polyamin-Analoga

a) Spermin- und Homospermin-Analoga, die eine konformationelle Einschränkung enthalten.

**[0077]** Schema 2 zeigt das Beispiel eines  $\text{N}^{\alpha}, \text{N}^{\omega}$ -Bisethylhomospermin-Analogons 7, das eine zentrale trans-ungesättigte Bindung enthält. Amid 4 wurde wie in Schema 1 beschrieben durch Alkylierung des Amids 1 mit Brombutyronitril zum Erhalt von 2, gefolgt von der Reduktion des Nitrils zum Amin 3, das zu 4 mesitylsulfoniert wurde, präpariert. Trans-Allyldiester 5 wurde zur Alkylierung des Amids 4 verwendet, und das Tetramid 6 wurde erhalten. Die Schutzentfernung ergab das trans-Tetramid 7 (Schema 2).

**[0078]** Die Einführung einer Dreifachbindung in das Butansegment von Homospermin reduziert auch seine Mobilität. Dies wurde ausgehend vom Butyndiester 8 erreicht, wobei die oben skizzierte Sequenz der Reaktionen befolgt wurde (Schema 3). Schemata 15–20 zeigen weitere Beispiele der Synthese von Polyamin-Spermin- und Homospermin-Analoga dieses Typs.

## b) Synthese von Pentaminen mit konformationellen Einschränkungen.

**[0079]** Schemata 4–14 zeigen Skizzen der Synthesen von konformationell eingeschränkten Pentaminen. Schema 4 zeigt die Reaktion von cis-1-Chlor-4-phthalimidobuten mit Amid 1 zum Erhalt von 11. Die Hydrazinolyse von 11 ergab 12, welches zu 13 amidiert wurde. Die Reaktion des letzteren mit 1,4-Diodobutan ergab 14, wobei die Reaktion mit äquimolaren Mengen an cis-1,4-Dichlorbuten 15 ergab.

**[0080]** Amid 4 wurde entweder mit 4-Chlorbutyronitril zum Erhalt von 16 oder mit cis-1,4-Dichlorbuten zum Erhalt von 19 alkyliert. Nitril 16 wurde mit Wasserstoff über Ni-Raney zu dem Amin 17 reduziert und das letztere zu dem Amid 18 transformiert (Schema 5). Die Kondensation von 18 mit dem Chloralkyl-Intermediat 15 ergab das Pentamid 20, das zu dem Pentamin 21 entschützt wurde (Schema 6). Die Kondensation von 18 mit dem Iodalkyl-Derivat 14 ergab 22, das zu dem Pentamin 23 entschützt wurde (Schema 7). Die Kondensation von 18 und 19 ergab Pentamid 24, das zu dem Pentamin 25 entschützt wurde (Schema 8). Unter Verwendung von 14 als dem Alkylierungsmittel wurde Mesitylensulfonamid dialkyliert, was 26 ergab, und letzteres wurde entschützt, was 27 ergab (Schema 9). Die unter Verwendung von 15 als dem Alkylierungsmittel durchgeführte analoge Reaktion ergab 28, und letzteres wurde entschützt, was das Pentamin 29 ergab (Schema 10).

**[0081]** Die Alkylierung von Mesitylensulfonamid mit 19 ergab das Pentamid 30, welches zu 31 entschützt wurde (Schema 11). Wurde 19 zur Alkylierung einer äquimolaren Menge an Mesitylensulfonamid verwendet, so wurde 32 erhalten. Die Alkylierung von 32 mit 14 ergab 33, das zum Erhalt von 34 entschützt wurde (Schema 12). Wurde das Chloralkyl-Intermediat 15 zur Alkylierung eines Äquivalents von Mesitylensulfonamids verwendet, so wurde das Triamid 35 erhalten. Die Reaktion von 35 mit 14 ergab 36, welches dann zu 37 entschützt wurde (Schema 13). Die Kondensation von 35 und 19 ergab das Pentamid 38, das zu 39 entschützt wurde (Schema 14). Die oben genannten Schemata beschreiben die Synthese der cis-Verbindungen. Dieselbe Synthesemethodologie kann zum Erhalt der trans-Isomere, oder von cis- und trans-Bindungen in unterschiedlichen Segmenten innerhalb desselben Moleküls, angewendet werden.

## c) Synthese von Oligoaminen.

**[0082]** Schema 22 beschreibt die Synthese eines N-2-Hydroxyethyl-Derivats eines Pentamins wie 75. Beginnend mit 18 ergab die Alkylierung mit 4-Brombutyronitril 70. Die Reduktion des Nitrils von 70 und die Mesitylensulfonylierung der resultierenden Aminogruppe ergaben 71. Dieses wurde nochmals mit 4-Brombutyronitril alkyliert, was 72 ergab, und nochmals reduziert und mesitylsulfonyliert, was 73 ergab. Letzteres wurde dann mit dem Benzylester von 2-Bromethanol alkyliert, was 74 ergab. Die Behandlung mit Hydrobromsäure in Essigsäure spaltete sowohl die Mesitylensulfonyl-Schutzgruppen als auch den Benzylether-Rest ab, was 75 ergab.

**[0083]** Schema 23 berichtet die Synthese eines trans-Decamins 77 und eines cis-Decamins 79. Ausgehend vom Pentamin 73 (Schema 22) und durch Reaktion mit trans-Diester 5 (Schema 2) wurde das Decamid 76 hergestellt, welches auf die Schutzentfernung hin 77 als ein Decahydrochlorid ergab. In analoger Weise wurde durch Kondensation von 73 mit dem cis-1,4-Dimesitylenoxy-2-buten das Decamid 78 hergestellt, welches auf die Schutzentfernung hin 79 als ein Decahydrochlorid ergab.

**[0084]** Schema 24 skizziert die Synthese eines N-2-Hydroxyethyl-trans-decamins 92 und eines cis-2-Hydroxyethyldecamins 95. Bei der Verfahrensweise werden nahezu alle der in den vorangegangenen Schemata beschriebenen Vorgehensweisen wiederholt. Die Synthese von 80 lief durch Alkylierung von BOC-Mesitylensulfonamid mit dem Benzylester von 2-Bromethanol ab. Die Abspaltung der BOC-Schutzgruppe führt zu 81, die Alkylierung mit 4-Brombutyronitril ergab dann 82, und nach der Reduktion der Nitrilgruppe und der Reaktion mit Mesitylensulfonylchlorid wurde das Diamid 83 erhalten. Wiederum führte die Alkylierung mit 4-Brombutyronitril zu 84, ergab die Reduktion und Mesitylsulfonylierung 85, führte die Alkylierung von 85 zu 86, erbrachte die Reduktion und Mesitylsulfonylierung 87 und ergab die an 87 vorgenommene Alkylierung, Reduzierung und Mesitylsulfonylierung 89. Die Alkylierung von 73 mit trans-1,4-Dibrom-2-buten ergab 90. Die Alkylierung von 89 mit 90 ergab 91, welches nach Schutzentfernung das trans- $\omega$ -Hydroxydecamin 92 ergab. Die Alkylierung von 73 mit cis-1,4-Dichlor-2-buten ergab 93. Die Alkylierung von 89 mit 93 ergab 94. Die Schutzentfernung bei 94 ergab das cis- $\omega$ -Hydroxydecamin 95, das isomer mit 92 war.

## Synthese der Polyamin-Verbindungen

**[0085]** Verbindung 2: NaH (80%, 1,08 g, 36 mmol) wurde einer Lösung von Amid 1 (6,81 g, 30 mmol) in DMF (50 ml) in einem Eiswasserbad unter N<sub>2</sub> zugegeben. Das Gemisch wurde für 1 Std. gerührt, und eine Lösung von 4-Brombutyronitril (4,88 g, 33 mmol) in DMF (10 ml) wurde in Portionen zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei 75°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde herausdestilliert, der Rückstand in mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gewaschenem Chloroform aufgenommen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie auf Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 3:1) gereinigt, was 8,0 g (90%) an 2 als einem farblosen Öl ergab. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,05 (t, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,30 (b, m, 5H), 2,60 (s, 6H), 3,20 (q, 2H), 3,35 (t, 2H), 6,95 (s, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,50, 20,61, 22,43, 23,60, 31,05, 36,12, 40,39, 43,78, 118,62, 131,79, 132,67, 139,71, 142,41. MS-EI (m/z) 294 (M<sup>+</sup>).

**[0086]** Verbindung 4: Nitril 2 (7,8 g, 27 mmol) wurde in einem Gemisch aus Ethanol (150 ml) und konzentrierter Salzsäure (1,5 ml) gelöst. PtO<sub>2</sub> wurde zugegeben (700 mg), und das Gemisch wurde bei 50 psi über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde herausfiltriert und das Lösungsmittel eingedampft. Der Rückstand (78 g, 98%) wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. Die freie Base ergab <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (t, 3H), 1,55 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,20 (m, 4H), 6,95 (s, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,54, 20,69, 22,53, 24,72, 27,65, 39,92, 40,29, 44,59, 131,71, 133,21, 139,82, 142,09. FAB-MS (m/z) 299 (M<sup>+</sup> + 1). Mesitylensulfonylchlorid (8,8 g, 40,5 mmol) in Dioxan (30 ml) wurde einem gerührten Gemisch der Verbindung 3 (7,8 g, 27 mmol), gelöst in Dioxan (60 ml) und 50% KOH (30 ml), bei 0°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch durfte sich bis auf 20°C erwärmen und wurde dann über Nacht so gehalten. Ein Überschuss an Wasser wurde zugegeben, und das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexan auskristallisiert, was 4 ergab; 10,9 g (82%); Schmp. 71,5–72°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (t, 3H), 1,10–1,50 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 2,55, 2,60 (s, 12H), 2,85 (q, 2H), 3,15 (m, 4H), 4,70 (t, 1H), 6,95, 7,00 (s, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,70, 20,92, 21,04, 22,73, 22,92, 24,58, 26,68, 40,04, 42,02, 44,42, 131,91, 133,31, 133,64, 138,99, 140,05, 142,15, 142,35. MS-FAB (m/z) 480 (M<sup>+</sup>).

**[0087]** Verbindung 5: (E)-2-Buten-1,4-diyl-bis[mesitylensulfonat]: (E)-2-Buten-1,4-diol (1,76 g, 20 mmol) und Benzyltriethylammoniumbromid (270 mg, 1 mmol) wurden in 30 ml einer 50% Kaliumhydroxidlösung und 30 ml Dioxan gelöst. Das Gemisch wurde bei 5°C gerührt, und in 30 ml Dioxan gelöstes Mesitylensulfonylchlorid (8,72 g, 40 mmol) wurde zugetropft. Als die Zugabe beendet war, wurde das Rühren für eine 1 Std. fortgesetzt, daraufhin Wasser zugegeben und das weiße Präzipitat abfiltriert und aus Chloroform-Hexan auskristallisiert, was 5 ergab; 7,0 g (77%); Schmp. 119–120°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,35 (s, 6H), 2,60 (s, 12H), 4,45 (d, 4H), 5,75 (b, 2H), 6,95 (s, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 20,96, 22,52, 67,96, 127,67, 131,69, 131,74, 139,79, 143,45. MS-EI (m/z), 452 (M<sup>+</sup>), 253, 200, 183. Anal. Berechn. für C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: C, 58,40; H, 6,19. Festgestellt: C, 58,35; H, 6,22.

**[0088]** Verbindung 6 wurde aus 5 gemäß einer an anderer Stelle beschriebenen Verfahrensweise (Reddy et al., J. Med. Chem. 41: 4723 (1998)) in 56% Ausbeute synthetisiert. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,95 (t, J = 7,15 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,34 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 2,29 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 2,55 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 3,09 (m, 12H, NCH<sub>2</sub>), 3,72 (d, J = 4,53 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>), 5,48 (t, J = 4,31 Hz, 2H, CH=CH), 6,92 (s, 4H, Ph), 6,93 (s, 4H, Ph); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,71, 20,90, 22,71, 22,76, 24,74, 40,04, 42,21, 44,56, 45,69, 128,45, 131,88, 132,02, 140,05, 140,16, 142,20, 142,58. MS-FAB (m/z) 1012,8 (M<sup>+</sup>, 100%), 828,7, 646,7, 561, 176.

**[0089]** Verbindung 7 wurde aus 6 wie an anderer Stelle beschrieben (Reddy et al., J. Med. Chem. 41: 4723 (1998)) in 75% Ausbeute erhalten, Schmp. > 230°C. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 1,26 (t, J = 12,5 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1,79 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 3,12 (m, 12H, NCH<sub>2</sub>), 3,80 (d, J = 7,16, 4H, NCH<sub>2</sub>), 6,10 (m, 2H, CH=CH); <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 12,79, 25,10, 45,19, 48,53, 48,62, 50,36, 130,66. MS-MALDI (m/z): 285,3 (MH<sup>+</sup>, 100%).

**[0090]** Verbindung 8 wurde aus dem kommerziell verfügbaren Butyndiol erhalten. Mesitylensulfonylchlorid (19,5 g, 90 mmol) in Dioxan (30 ml) wurde einem gerührten und gekühlten Gemisch aus Butyndiol (2,58 g, 30 mmol), 50% Kaliumhydroxid (30 ml) und Triethylbenzylammoniumbromid (405 mg, 1,5 mmol) zugetropft. War die Zugabe abgeschlossen, so wurde das Gemisch bei Raumtemperatur für weitere 3 Std. gerührt. Ein Überschuss an Wasser wurde zugegeben und das weiße Präzipitat über Nacht abgekühlt, abfiltriert und getrocknet. Die Rekrystallisation aus Ethylacetat/Hexan erbrachte 8,6 g (63%) an 8; Schmp. 105–106°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,30 (s, 6H), 2,60 (s, 12H), 4,50 (s, 4H), 6,95 (s, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 20,93, 22,48, 56,13, 80,41, 130,65, 131,67, 139,98, 143,67. MS-EI (m/z) 450 (M<sup>+</sup>).

**[0091]** Verbindung 9 wurde unter Befolgung einer Verfahrensweise analog der für Verbindung 42 (siehe unten) beschriebenen erhalten. Aus 450 mg (1 mmol) an Diester 8 und 1,05 g (2,2 mmol) an Diamid 4 wurden 570 mg (56%) an Tetramid 9 erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H), 1,30 (bs, 8H), 2,20 (s, 12H), 2,45 (s, 24H), 3,05 (m, 12H), 3,75 (s, 4H), 6,87 (s, 8H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,70, 20,78, 22,68, 34,65, 39,97, 44,46, 44,99, 78,62, 131,85, 131,98, 132,34, 140,14, 142,13, 142,55. MS-FAB (m/z) 1010 ( $\text{M}^+$ ).

**[0092]** Verbindung 10 wurde unter Befolgung einer Verfahrensweise analog der für Verbindung 43 beschriebenen (siehe unten) erhalten. Aus 500 mg (0,49 mmol) Tetramid 9 wurden 160 mg (76%) des Tetrahydrochlorids 25 erhalten; Schmp.  $> 280^\circ\text{C}$  (zersetzt).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,30 (t, 6H), 1,80 (b, 8H), 2,90–3,25 (m, 12H), 4,05 (s, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  13,39, 25,64, 39,26, 45,72, 49,00, 49,20, 81,20. MS-MALDI 283 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**[0093]** Verbindung 11: Mesitylsulfonylethylamid 1 (3,1 g, 13,65 mmol) wurde in anhydriischem DMF (30 ml) gelöst, gefolgt von der Zugabe von NaH (85%, 0,423 g) in mehreren Portionen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Std. gerührt. N-(4-Chlor-2-butenyl)phthalimid (Aldrich, 3,06 g, 13 mmol) in 20 ml DMF wurde dem Kolben zugegeben, gefolgt von Rühren bei  $80^\circ\text{C}$  über Nacht. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) gelöscht, und die Lösung wurde bis zur Trockne in vacuo eingedampft. Der feste Rückstand wurde zwischen 25 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 25 ml  $\text{CHCl}_3$  aufgeteilt. Die wässrige Schicht wurde mit  $\text{CHCl}_3$  (3  $\times$  25 ml) extrahiert, die organischen Schichten wurden mit Salzlauge (35 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), das Lösungsmittel wurde eingedampft, was einen Gummi ergab, der sich auf Triturierung mit Hexan hin verfestigte, was 11 ergab. Die  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren zeigten, dass 11 rein genug war, um im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendbar zu sein, Ausbeute 4,75 g.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,16 (t, J = 7,11 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,63 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3,29 (q, J = 7,11 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,06 (d, J = 5,24 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4,26 (d, J = 5,72 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,59 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,95 (s, 2H, Ph), 7,71 (m, 2H, Ph), 7,83 (m, 2H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,06, 20,89, 22,72, 34,35, 40,68, 42,01, 123,27, 126,69, 129,47, 131,90, 134,00, 140,24.

**[0094]** Verbindung 12: Amid 11 (20 g, 46,95 mmol) wurde in Methanol gelöst, dem Hydrazinmonohydrat (5 ml, 98,52 mmol) zugegeben und die Lösung bei  $55^\circ\text{C}$  für 24 Std. gerührt. Anfänglich war dies eine homogene Lösung; nach mehreren Stunden jedoch fiel ein weißer Feststoff aus. Das Gemisch wurde Raumtemperatur abgekühlt, 300 ml konz. HCl wurden langsam zugegeben (exotherme Reaktion), und das Rühren bei Raumtemperatur wurde für 12 weitere Std. fortgesetzt. Methanol wurde eingedampft, und der resultierende Feststoff wurde mit  $\text{CHCl}_3$  (3  $\times$  150 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit 50% NaOH neutralisiert, nochmals mit  $\text{CHCl}_3$  (3  $\times$  100 ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ); die Lösung wurde eingedampft, was einen Gummi erbrachte, welcher sich unter Hochvakuum verfestigte, was 12 ergab; Ausbeute 9,0 g (65%). Die Verbindung wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexan, Ethylacetat (7:3) als Elutionsmittel gereinigt; Schmp.  $167\text{--}169^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (t, J = 7,1 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,56 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 2,62 (br,  $\text{NH}_2$ ), 3,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,73 (br, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,94 (d, J = 6,0 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,80 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,92 (s, 2H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,97, 20,93, 22,74, 36,43, 40,94, 42,08, 124,29, 131,89, 132,00, 132,62, 140,21, 142,67.

**[0095]** Verbindung 13 wurde aus 12 wie für 4 beschrieben in 96% Ausbeute erhalten. Sie wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexan und Ethylacetat (4:1,5) als Elutionsmittel gereinigt; Schmp.  $98\text{--}99^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,93 (t, J = 5,85 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,50 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 2,56 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3,06 (q, J = 7,15 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,48 (t, J = 5,99 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,68 (d, J = 5,72 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4,58 (t, J = 6,24 Hz, 1H, NH), 5,44 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,87 (s, 2H, Ph), 6,89 (s, 2H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,80, 20,89, 22,64, 22,89, 39,01, 40,59, 41,41, 128,14, 128,46, 131,91, 131,96, 139,08, 140,19, 142,26, 142,54, MS-FAB (m/z) 479,2 ( $\text{M}^+$ , 65%), 296,2, 279,1, 267,2, 183,1.

**[0096]** Verbindung 15: Amid 13 (4,79 g, 10 mmol) wurde in anhydriischem DMF (40 ml) gelöst, gefolgt von der Zugabe von NaH (0,37 g) in mehreren Portionen, das Gemisch bei Raumtemperatur für 2 Std. gerührt, dem cis-1,4-Dichlor-2-buten (7,5 g, 60 mmol) in 10 ml DMF auf einmal zugegeben und das Rühren bei  $50^\circ\text{C}$  über Nacht fortgesetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gelöscht, die Lösungsmittel eingedampft, und die Inhaltsstoffe wurden zwischen  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) und  $\text{CHCl}_3$  (50 ml) aufgeteilt. Die wässrige Schicht wurde mit  $\text{CHCl}_3$  (3  $\times$  50 ml) extrahiert, die gepoolten organischen Schichten wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), eingedampft, und 15 wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexan, Ethylacetat (8,5:1,5) als Elutionsmittel gereinigt; Ausbeute 5,5 g (97%), Schmp.  $106\text{--}108^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,03 (t, J = 7,33 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,30 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 2,57 (s, 12H,  $4\text{CH}_3$ ), 3,17 (q, J = 7,31 Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3,71 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,81 (d, J = 6,87 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,95 (d, J = 7,70 Hz, 2H,  $\text{CHCl}_2$ ), 5,50 (m, 3H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,74 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,93 (s, 2H, Ph), 6,95 (s, 2H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,91, 22,70, 22,74, 38,20, 40,45, 41,60, 42,11, 42,33, 128,17, 128,95, 129,34, 129,40, 131,94, 132,08, 140,23, 140,34, 142,91. MS-FAB (m/z) 566,7 ( $\text{M}^+$ , 100%), 153,4, 96,3.

**[0097]** Verbindung 14 wurde aus 13 und 1,4-Diodobutan wie oben für 15 beschrieben hergestellt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexanen und Ethylacetat (4:1) als Elutionsmittel gereinigt; Ausbeute 79%. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,04 (t, J = 7,10 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,63 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,30 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,58 (s, 12H, 4CH<sub>3</sub>), 3,04 (t, J = 6,50 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>I), 3,16 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 3,78 (d, J = 5,14 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>), 5,55 (m, 2H, CH=CH), 6,94 (s, 2H, Ph), 6,95 (s, 2H, Ph); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,69, 12,92, 20,95, 22,72, 22,78, 28,25, 30,36, 40,47, 41,59, 42,11, 44,71, 128,34, 129,00, 131,94, 132,06, 132,60, 132,89, 140,15, 140,21, 142,50, 142,71.

**[0098]** Verbindung 16 wurde aus 4 und 4-Brombutyronitril wie oben für Verbindung 2 beschrieben in 94% Ausbeute hergestellt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,97 (t, J = 7,12 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,40 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,85 (Pent., m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,27 (t, J = 7,17 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 2,30 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,57 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,58 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,13 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>), 3,28 (t, J = 7,11 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6,94 (s, 2H, Ph), 6,96 (s, 2H, Ph); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,55, 14,54, 20,84, 22,64, 22,73, 23,65, 24,43, 24,57, 39,88, 44,31, 44,54, 45,58, 118,69, 131,84, 132,05, 132,73, 133,36, 139,94, 142,20, 142,71.

**[0099]** Verbindung 17 wurde aus 16 wie oben für Verbindung 3 beschrieben in 93% Ausbeute hergestellt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (t, J = 6,92 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,40 (m, 10H, 4CH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>), 2,29 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,57 (b, 14H, 4CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N), 3,13 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>N), 6,93 (s, 4H, 2 Ph); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 12,72, 20,90, 22,72, 22,78, 24,67, 24,80, 30,80, 40,02, 41,61, 44,56, 45,10, 45,38, 131,87, 140,04, 142,21, 142,28; MS-FAB (m/z) 552,3 (M<sup>+</sup>, 100%), 368,2, 299,1, 183,0, 154,0.

**[0100]** Verbindung 18 wurde aus 17 wie oben für Verbindung 4 beschrieben hergestellt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,96 (t, J = 7,13 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2,29 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>), 2,55 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,56 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,59 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3,10 (m, 8H, NCH<sub>2</sub>), 4,67 (t, J = 6,6 Hz, 1H, NH), 6,93 (s, 6H, 3 Ph); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,56, 20,87, 22,70, 22,74, 22,84, 24,40, 26,45, 24,67, 26,62, 39,87, 41,88, 44,45, 45,02, 45,09, 131,86, 131,90, 131,92, 133,12, 133,32, 133,68, 138,91, 139,97, 142,02, 142,21, 142,38; MS-FAB (m/z): 756,9 (M<sup>+</sup> 23(Na), 100%) 572,8, 390,7, 333,6, 305,6.

**[0101]** Verbindung 19 wurde aus 4 und 1,4-Dichlor-2-buten wie oben für 15 beschrieben in 99% Ausbeute hergestellt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,01 (t, J = 7,11 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,29 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,57 (s, 6H), 2,61 (s, 6H), 3,11 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 3,16 (q, J = 7,15 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,81 (d, J = 7,17 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,98 (d, J = 8,05 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 5,51 (m, 1H, CH=CH), 5,77 (m, 1H, CH-CH), 6,93 (s, 2H, Ph), 6,95 (s, 2H, Ph); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,76, 20,91, 22,71, 22,76, 24,74, 38,12, 40,08, 41,85, 44,59, 45,54, 129,14, 129,25, 131,88, 132,02, 140,09, 140,19, 142,21, 142,63. MS-FAB (m/z) 569,3 (M<sup>+</sup>, 20%), 385,2, 240,1, 203,3, 183,0, 119 (100%).

**[0102]** Verbindung 20 wurde aus 18 und 15 gemäß der oben für 15 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt. Sie wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexanen – Ethylacetat (7:3) als Elutionsmittel gereinigt (78% Ausbeute). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,97 (t, J = 7,10 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,29 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 2,29 (s, 15H, CH<sub>3</sub>), 2,54, 2,55, 2,59 (s, 30H, CH<sub>3</sub>), 3,06 (m, 12H, NCH<sub>2</sub>), 3,65 (m, 8H, NCH<sub>2</sub>), 5,48 (m, 4H, CH=CH), 6,92 (s, 10H, Ph); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,70, 12,83, 20,88, 20,91, 22,65, 22,68, 22,72, 22,74, 24,48, 24,72, 40,04, 40,47, 41,53, 42,07, 42,22, 42,34, 44,54, 44,96, 127,94, 128,27, 128,57, 129,20, 131,92, 132,05, 139,96, 140,00, 140,12, 140,16, 140,27, 142,19, 142,25, 142,47, 142,58, 142,87. MS-FAB (m/z) 1263,81 (M<sup>+</sup>, 100%), 1080,01, 898,11, 714,81, 563.

**[0103]** Verbindung 21: Pentamid 20 (0,93 g, 0,735 mmol) wurde in 20 ml anhydriem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, dem Phenol (3,46 g, 36,77 mmol) zugegeben, gefolgt von HBr in Essigsäure (30%, 17,62 ml), und das Gemisch wurde über Nacht bei 25°C gerührt. Wasser (10 ml) wurde dem Kolben zugegeben, die wässrige Schicht wurde abgetrennt, die organische Schicht wurde mit 5 ml H<sub>2</sub>O extrahiert, und die kombinierten wässrigen Schichten wurden mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 × 15 ml) gewaschen. Wasser wurde unter Vakuum eingedampft, was einen Feststoff ergab, der in 1 ml an 1 N NaOH, gefolgt von 1 ml an 50% KOH, gelöst wurde. Diese Lösung wurde mit CHCl<sub>3</sub> (10 × 5 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), CHCl<sub>3</sub> wurde eingedampft und der Rückstand wurde in anhydriem Diethylether gelöst. Anhydriem HCl-Gas wurde in die Lösung unter Kühlen bei 0°C eingeleitet. Ein weißer Feststoff fiel aus, welcher filtriert und mit Ether gewaschen wurde. Dieser war 21 (84%). <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 1,29 (t, J = 7,32 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,31 (t, J = 7,24 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,79 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 3,12 (m, 12H, NCH<sub>2</sub>), 3,87 (m, 8H, NCH<sub>2</sub>), 5,98 (m, 4H, CH=CH); <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 13,36, 13,46, 25,66, 25,77, 45,44, 45,74, 46,24, 46,41, 46,84, 49,09, 49,41, 49,70, 129,02, 129,16, 129,47, 129,66. MS-MALDI (m/z) 354,36 (MH<sup>+</sup>, 100%).

**[0104]** Verbindung 22 wurde in 51% Ausbeute aus 18 und 14 wie oben für Verbindung 15 beschrieben her-

gestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,97 (t,  $J = 6,59$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,99 (t,  $J = 7,02$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,29 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ ), 2,29 (s, 15H,  $\text{CH}_3$ ), 2,55 (s), 2,56 (s), 2,57 (s), 3,10 (m, 16H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,70 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,47 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,93 (s, 10H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,69, 12,83, 20,91, 22,69, 22,71, 22,76, 24,43, 24,70, 40,48, 41,11, 41,48, 44,50, 44,91, 128,13, 128,90, 131,88, 131,94, 132,01, 133,29, 139,95, 140,00, 140,15, 142,22, 142,29, 142,60. MS-FAB ( $m/z$ ) 1265,91 ( $\text{M}^+$ , 100%), 1082,01, 900,11, 716,91, 563,81.

**[0105]** Verbindung 23 wurde aus 22 in 79% Ausbeute wie oben für 21 beschrieben hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,29 (t,  $J = 7,29$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,30 (t,  $J = 7,30$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,78 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ ), 3,12 (m, 16H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,83 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,96 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  13,31, 13,42, 25,62, 25,75, 45,38, 45,71, 46,18, 46,76, 49,07, 49,32, 49,69, 129,11, 129,39. MS-MALDI ( $m/z$ ) 356,38 ( $\text{MH}^+$ , 100%).

**[0106]** Verbindung 24 wurde aus 18 (52% Ausbeute) wie beschrieben hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95 (m, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 1,32 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ ), 2,29 (s, 15H,  $\text{CH}_3$ ), 2,55 (s, 30H,  $\text{CH}_3$ ), 3,06 (m, 16H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,70 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,47 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,92 (s, 10H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,67, 20,90, 22,71, 22,76, 24,43, 24,68, 39,97, 42,08, 44,48, 44,90, 45,61, 128,28, 128,45, 131,87, 131,93, 132,01, 139,96, 140,00, 140,12, 142,21, 142,28, 142,58. MS-FAB ( $m/z$ ) 1265,91 ( $\text{M}^+$ , 100%), 1082,01, 900,11.

**[0107]** Verbindung 25 wurde aus 24 in 96% Ausbeute wie oben für 21 beschrieben hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,28 (t,  $J = 7,29$  Hz, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 1,78 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ ), 3,09 (m, 16H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,84 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,96 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  13,31, 25,61, 25,73, 45,70, 46,79, 49,05, 49,36, 49,65, 129,19. MS-MALDI ( $m/z$ ) 356,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**[0108]** Verbindung 26: Ein Gemisch aus KOH (0,25 g),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,25 g) und Tetra-*n*-butylammoniumhydrogenbromid (0,05 g) wurde in 15 ml Benzol suspendiert. Mesitylensulfonylamid (0,199 g, 1 mmol) wurde der Suspension zugegeben, und das Gemisch wurde auf  $50^\circ\text{C}$  erhitzt. Iodid 14 (1,98 g, 3 mmol) in 10 ml Benzol wurde dem Kolben zugegeben, das Gemisch wurde unter Rücklaufkühlung über Nacht erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt; die anorganischen Feststoffe wurden abfiltriert und mit Benzol gewaschen ( $2 \times 20$  ml). Die kombinierten organischen Schichten wurden mehrmals mit Wasser gewaschen, bis die Waschwasser neutral waren. Das Benzol wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), eingedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexanen und Ethylacetat (7,5:2,5) als Elutionsmittel gereinigt; 25% Ausbeute (0,948 g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00 (t,  $J = 7,18$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,28 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 2,29 (s, 15H,  $\text{CH}_3$ ), 2,53 (s), 2,55 (s), 2,57 (s), 3,03 (m, 8H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,12 (q,  $J = 7,13$  Hz, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,70 (m, 8H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,47 (m, 4H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,93 (s, 10H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,78, 20,85, 22,63, 22,69, 24,32, 24,58, 40,41, 41,43, 42,00, 44,76, 45,43, 128,08, 128,83, 131,88, 131,95, 132,77, 132,85, 133,23, 139,90, 140,04, 140,08, 142,22, 142,43, 142,53. MS-FAB ( $m/z$ ) 1263,81 ( $\text{M}^+$ , 100%), 1081, 898,11, 815,01, 561,81, 418,81.

**[0109]** Verbindung 27 wurde aus 26 in 57% Ausbeute wie oben für 21 beschrieben hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,31 (t,  $J = 7,31$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,78 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 3,15 (m, 12H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,83 (m, 8H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,96 (m, 4H,  $\text{CH}=\text{CH}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,43, 25,64, 25,76, 45,39, 46,19, 46,77, 49,35, 49,72, 129,11, 129,41. MS-MALDI ( $m/z$ ) 354,3 ( $\text{MH}^+$ , 100%).

**[0110]** Verbindung 28 wurde aus 15 und Mesitylensulfonylamid in 24% Ausbeute wie oben für 26 beschrieben hergestellt; Schmp.  $57,7^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,99 (t,  $J = 7,09$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,29 (s, 15H,  $\text{CH}_3$ ), 2,53 (s), 2,55 (s), 3,12 (q,  $J = 7,09$  Hz, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,63 (m, 16H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,49 (m, 8H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,93 (s, 10H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,85, 20,89, 20,92, 22,66, 40,47, 41,53, 42,19, 128,00, 128,47, 128,58, 129,11, 131,92, 132,05, 140,17, 140,30, 142,46, 142,87. MS-FAB ( $m/z$ ) 1259,81 ( $\text{M}^+$ , 60%), 1075,91, 894,01, 306,51, 153,4 (100%).

**[0111]** Verbindung 29 wurde aus 28 in 81% Ausbeute wie oben für 21 beschrieben hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,31 (t,  $J = 7,29$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,15 (q,  $J = 7,31$  Hz, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,84 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,90 (m, 12H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,98 (m, 8H,  $\text{CH}=\text{CH}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  13,42, 45,41, 46,22, 46,44, 129,07, 129,37, 129,42, 129,58. MS-MALDI ( $m/z$ ) 350,31 ( $\text{MH}^+$ ).

**[0112]** Verbindung 30 wurde aus 19 in 25% Ausbeute wie oben für 26 beschrieben hergestellt; Schmp.  $62,3^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95 (s,  $J = 7,17$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,33 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 2,29 (s, 15H,  $\text{CH}_3$ ), 2,54 (s), 2,55 (s), 3,07 (m, 12H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,65 (m, 8H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,48 (m, 4H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,92 (s, 10H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,69, 20,90, 22,69, 22,73, 24,70, 40,03, 42,13, 42,30, 44,53, 45,59, 128,11, 128,79, 131,87, 132,00, 140,02, 140,14, 140,28, 142,17, 142,58, 142,85. MS-FAB ( $m/z$ ) 1263,81 ( $\text{M}^+$ , 100%), 1080,01, 898,11, 714,01, 153.

**[0113]** Verbindung 31 wurde aus 30 in 87% wie oben für 21 beschrieben hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,28 (t,  $J = 7,32$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,79 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 3,10 (m, 12H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,87 (m, 8H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,98 (m, 4H,  $\text{CH}=\text{CH}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  12,70, 25,00, 25,13, 45,10, 45,81, 46,21, 48,44, 48,78, 128,44, 128,85. MS-MALDI (m/z) 354,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**[0114]** Verbindung 32: Mesitylsulfonylamid (1,47 g, 7,38 mmol) wurde in 50 ml anhydriertem DMF gelöst, und NaH (85%, 0,3 g) wurde dem unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt, und 19 (1,40 g, 2,46 mmol) in 25 ml DMF wurde zugegeben. Die Erhitzung bei 65°C wurde über Nacht fortgesetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurden zugegeben. Die Lösungsmittel wurden eingedampft, und der feste Rückstand wurde zwischen 40 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 40 ml  $\text{CHCl}_3$  aufgeteilt. Die wässrige Schicht wurde mit  $\text{CHCl}_3$  (2 × 30 ml) extrahiert, die kombinierten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  (3 × 50 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexanen – Ethylacetat (7,5:2,5) gereinigt. 1,7 g (97%) an 32 wurden als ein weißer Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,94 (t, J = 7,10 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,30 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2,29 (s), 2,30 (s), 2,55 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 2,65 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,11 (m, 6H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,52 (m, 1H, NCH), 3,65 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,71 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4,82 (br, 1H, NH), 5,47 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,93 (s, 4H, Ph), 6,96 (s, 2H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,50, 20,91, 22,71, 22,76, 22,83, 22,91, 24,66, 38,98, 39,85, 42,15, 42,26, 44,50, 128,06, 128,51, 131,86, 131,91, 138,18, 140,00, 140,14, 140,28, 142,17, 142,65.

**[0115]** Verbindung 33 wurde aus 32 und 14 in 51% Ausbeute wie oben für 22 beschrieben hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,99 (s, J = 7,19 Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,33 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 2,29 (s, 15H,  $\text{CH}_3$ ), 2,55 (s), 2,57 (s), 3,10 (m, 12H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,70 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,77 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,42 (m, 4H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,93 (s, 10H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,70, 12,71, 20,89, 22,66, 22,72, 22,78, 22,81, 24,60, 26,53, 40,39, 41,37, 41,87, 42,20, 45,47, 128,26, 128,62, 131,78, 131,84, 131,86, 131,92, 132,77, 138,92, 139,96, 140,09, 140,17, 142,57, 142,63.

**[0116]** Verbindung 34 wurde aus 33 wie oben für 21 beschrieben in 40% Ausbeute hergestellt.

**[0117]** Verbindung 35 wurde aus 15 in 94% Ausbeute wie oben für 32 beschrieben hergestellt.

**[0118]** Verbindung 36 wurde aus 35 und 14 in 82% Ausbeute wie oben für 33 beschrieben hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,99 (t, J = 7,11 Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,33 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2,29 (s, 15H,  $\text{CH}_3$ ), 2,55 (s), 2,57 (s), 3,07 (m, 8H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,70 (m, 12H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,46 (m, 6H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,92 (s, 10H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,69, 12,80, 20,84, 22,62, 22,68, 22,73, 22,77, 24,58, 26,55, 40,44, 41,51, 41,86, 42,04, 42,24, 45,49, 128,10, 128,25, 128,52, 128,62, 128,82, 131,89, 131,95, 132,79, 138,89, 140,07, 140,14, 140,23, 141,94, 142,44, 142,53, 142,82. MS-FAB (m/z) 1262,8 ( $\text{M}^+$ , 75%), 1080,01, 896, 119 (100%).

**[0119]** Verbindung 37 wurde aus 36 in 65% Ausbeute wie oben für 21 beschrieben hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,31 (t, J = 6,97 Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,79 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,12 (m, 8H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,83 (m, 12H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,96 (m, 6H,  $\text{CH}=\text{CH}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  13,48, 25,69, 26,76, 41,67, 45,44, 46,24, 46,45, 46,80, 49,41, 129,00, 129,12, 129,45, 129,71. MS-MALDI (m/z) 352,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**[0120]** Verbindung 38 wurde aus 35 und 19 in 89% Ausbeute wie beschrieben hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,33 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2,29 (s, 15H,  $\text{CH}_3$ ), 2,54 (s), 2,55 (s), 2,57 (s), 3,09 (m, 8H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,66 (m, 12H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,48 (m, 6H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,93 (s, 10H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,51, 12,63, 20,84, 20,86, 22,63, 22,65, 22,84, 24,61, 38,92, 40,40, 41,40, 42,11, 42,18, 44,44, 45,48, 127,95, 128,07, 128,49, 128,62, 128,80, 131,76, 131,83, 131,85, 131,88, 132,01, 138,05, 139,01, 140,07, 140,13, 140,24, 142,15, 142,21, 142,87. MS-FAB (m/z) 1263,1 ( $\text{M}^+$ , 90%), 1080,1, 896,01, 119 (100%).

**[0121]** Verbindung 39 wurde aus 38 in 54% Ausbeute wie oben für 21 beschrieben hergestellt; Schmp. 270°C (zersetzt).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,31 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,80 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,10 (m, 8H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,86 (m, 12H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,98 (m, 6H,  $\text{CH}=\text{CH}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  13,30, 13,42, 25,58, 25,70, 45,69, 46,21, 46,43, 46,81, 49,02, 49,37, 129,00, 129,15, 129,37, 129,59. MS-MALDI (m/z): 352,343 ( $\text{MH}^+$ ).

**[0122]** Verbindung 42: NaH (80%, 132 mg, 4,4 mmol) wurde einer Lösung von Diamid 41 (1,98 g, 4,4 mmol) in DMF (10 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde bei 20°C für 30 Minuten gerührt, und eine Lösung des Diesters 40 (Reddy et al. (1998) J. Med. Chem., 41: 4723) (960 mg, 2 mmol) in DMF (10 ml) wurde zugetropft. Das Gemisch wurde bei 75°C für 2 Std. gerührt, das Lösungsmittel herausdestilliert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und bis zur Trockne eingedampft. Das Rohöl wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexan – Ethylacetat (8:2) als Elutionslösungsmittel gereinigt. 1,4 g (70%) wurden als ein glasiges Öl erhalten.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20,58, 22,63, 22,80, 32,42, 33,86, 43,16, 45,42, 46,26, 132,75, 133,21, 139,82, 142,40. MS-FAB

984 ( $M^+$ ).

**[0123]** Verbindung 43: Phenol (1,86 g, 19,7 mmol) und 30% HBr in Eisessigsäure (35 ml) wurden in dieser Reihenfolge einer Lösung von 42 (600 mg, 0,6 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (35 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wurde für 24 Std. gerührt, dem Wasser (30 ml) zugegeben, gefolgt von einer Extraktion mit Methylenchlorid (3 × 20 ml). Die wässrige Schicht wurde unter reduziertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde in 2 N NaOH (2 ml) und dann 50% KOH (2 ml) aufgenommen, gefolgt von einer Extraktion mit Chloroform (6 × 10 ml). Nach der Entfernung des Chloroforms wurde der Rückstand in Ethanol (15 ml) aufgenommen und mit konzentrierter Salzsäure (0,4 ml) angesäuert. Das Produkt 43 (230 mg, 93%) wurde aus wässrigen Ethanol rekrystallisiert; Schmp. > 270°C (zersetzt).  $^1H$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  1,95 (m, 2H), 2,05–2,25 (m, 6H), 2,75 (s, 6H), 2,90 (b, 2H), 3,10–3,35 (m, 12H);  $^{13}C$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  25,21, 25,24, 35,60, 35,64, 47,41, 48,58, 50,87. MS-MALDI (m/z) 240 ( $M^+ + 1$ ).

**[0124]** Verbindung 47: NaH (80%, 132 mg, 4,4 mmol) wurde einer Lösung von Diamid 46 (1,98 g, 4,4 mmol) in DMF (10 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde bei 20°C für 30 Min. gerührt, und eine Lösung des Diesters 8 (900 mg, 2 mmol) in DMF (10 ml) wurde zugetropft. Das Gemisch wurde bei 75°C für 2 Std. gerührt. Das Lösungsmittel wurde herausdestilliert, der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und bis zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexan 1,2 g (61%) auskristallisiert; Schmp. 165–166°C.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,08 (t, 3H), 1,75 (m, 4H), 2,28 (s, 12H), 2,55 (bs, 24H), 3,10 (m, 12H), 3,98 (s, 4H), 6,95 (m, 8H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  12,70, 20,86, 22,64, 25,14, 34,85, 40,22, 42,62, 43,37, 78,80, 131,99, 132,26, 133,21, 140,26, 142,28, 142,71. MS-FAB (m/z) 982 ( $M^+$ ).

**[0125]** Verbindung 48 wurde wie für 47 beschrieben erhalten. Aus 1,2 g (1,22 mmol) Tetramid 47 wurden 420 mg (86%) des Tetrahydrochlorids 48 erhalten; Schmp. > 270°C (zersetzt).  $^1H$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  1,29 (t, 6H), 2,13 (m, 4H), 3,14 (m, 12H), 4,06 (s, 4H);  $^{13}C$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  13,34, 25,52, 39,45, 45,90, 45,64, 46,71, 81,32. MS-MALDI (m/z) 255 ( $M^+ + 1$ ).

**[0126]** Verbindung 44 wurde wie für 47 beschrieben erhalten. Aus 450 mg (1 mmol) Diester 8 und 994 mg (2,2 mmol) Diamid 41 wurden 500 mg (52%) des Tetramids 44 erhalten und aus Ethylacetat – Hexan auskristallisiert; Schmp. 155–156°C.

**[0127]** Verbindung 45 wurde wie für 43 beschrieben erhalten. Aus 500 mg (0,52 mmol) Tetramid 44 wurden 160 mg (82%) des Tetrahydrochlorids 45 erhalten; Schmp. > 270°C (zersetzt).  $^1H$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  2,15 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 3,05–3,40 (m, 8H), 4,10 (s, 4H);  $^{13}C$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  25,59, 35,66, 45,90, 46,57, 48,61.

**[0128]** Verbindung 51 ist ein Gemisch aus cis/trans-Isomeren.  $^1H$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  1,15–2,10 (m, 7H), 2,90 (q, 1H), 3,30–3,80 (b, 2H);  $^{13}C$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  24,16, 24,97, 28,44, 30,42, 36,58, 37,14, 48,24, 52,27, 55,19, 57,45, 64,55, 67,26.

**[0129]** Verbindung 52: Mesitylsulfonylchlorid (6,5 g, 30 mmol) in Dioxan (10 ml) wurde einem gerührten und gekühlten Gemisch von Aminalkohol 51 (1,15 g, 10 mmol), Triethylbenzylammoniumbromid (135 mg, 0,5 mmol), 50% KOH (10 ml) und Dioxan (10 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 20°C unter Magnetrührung stehen gelassen. Ein Überschuss an Wasser wurde zugegeben, die Lösung wurde mit Chloroform (3 × 30 ml) extrahiert, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und bis zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wurde auf einer Kieselgelsäule unter Verwendung von Hexan:Ethylacetat (8:2) als Elutionsmittel chromatographiert. Die Kristallisation aus Ethylacetat – Hexan erbrachte 1,2 g (25%) an reinem 52; Schmp. 167–168°C.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,35–1,90 (6H), 1,90–2,15 (m, 1H), 2,30, 2,35 (s, 6H), 2,65 (s, 12H), 3,20 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 6,90, 7,00 (s, 4H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  20,73, 20,85, 22,15, 22,37, 22,70, 26,94, 32,75, 45,34, 56,09, 70,38, 130,22, 131,57, 133,98, 138,68, 139,64, 142,02, 143,10. MS-EI (m/z) 479 ( $M^+$ ), 280 ( $M^{\oplus} - 199$ ).

**[0130]** Verbindung 54: NaH (105 mg, 3,5 mmol) wurde einer Lösung der Verbindung 52 (1,7 g, 3,5 mmol) in DMF (10 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde bei 20°C für 30 Min. gerührt, und eine Lösung der Verbindung 53 (1,34 g, 3,85 mmol) in DMF (5 ml) wurde in kleinen Portionen zugegeben. Das Gemisch wurde bei 75°C für 2 Std. gerührt. Das Lösungsmittel wurde herausdestilliert, der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Hexan – Ethylacetat, 8:2) gereinigt, was Verbindung 54 (1,22 g, 47%) ergab.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,98 (t, 3H), 1,20–2,05 (9H), 2,20 (s, 6H), 2,55, 2,65 (s, 12H), 2,70–3,55 (9H), 6,85 (s, 4H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  12,49, 20,80, 21,64, 21,87, 22,88, 28,72, 33,16, 36,13, 39,96,

43,80, 47,95, 57,77, 61,26, 131,83, 132,94, 133,14, 138,82, 139,90, 142,07, 142,63. MS-FAB (m/z) 628 ( $M^+ + 1$ ), 546 ( $M^+ - 81$ ).

**[0131]** Verbindung 55 wurde unter Befolgung der für Verbindung 42 beschriebenen Verfahrensweise erhalten. Aus 1,22 g (1,6 mmol) des Bromderivats 54 und 820 mg (1,76 mmol) des Diamids 46 wurden 1,26 g (77%) an Tetramid 55 als einem glasigen Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,80 (t, 6H, 1,20–1,75 (6H), 1,90 (m, 1H), 2,15 (s, 12H), 2,35–2,60 (s, 24H), 2,65–3,40 (15H), 6,85 (b, 8H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,38, 20,71, 22,52, 22,66, 24,72, 27,55, 28,04, 39,19, 39,71, 41,02, 42,33, 42,62, 43,37, 48,81, 61,44, 131,76, 131,88, 133,10, 133,89, 138,66, 139,93, 142,17, 142,33, 142,57. MS-FAB (m/z) 1012 ( $M^+$ ), 828 ( $M^+ - 184$ ).

**[0132]** Verbindung 56 wurde unter Befolgung der für Verbindung 43 beschriebenen Verfahrensweise erhalten. Aus 1,26 g (1,24 mmol) Tetramid 55 wurden 300 mg (56%) des Tetrahydrochlorids 56 erhalten; Schmp:  $> 270^\circ\text{C}$  (zersetzt).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,35 (t, 6H), 1,60 (m, 1H), 1,80 (b, 3H), 2,15 (b, 6H), 2,50 (b, 1H), 3,20 (m, 13H), 3,45 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  13,23, 25,48, 25,73, 25,79, 31,69, 31,99, 43,40, 45,91, 46,43, 46,71, 48,07, 53,20, 75,28. MS-MALDI (m/z) 285 ( $M^+ + 1$ ).

**[0133]** Verbindung 57: NaH (80%, 150 mg, 5 mmol) und NaBr (2,5 g, 25 mmol) wurden einer Lösung der Verbindung 52 (2,35 g, 4,9 mmol) in DMF (15 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde bei  $20^\circ\text{C}$  für 30 Min. gerührt, und eine Lösung von 1-Bromethan (2,2 g, 25 mmol) in DMF (10 ml) wurde in kleinen Portionen zugegeben. Das Gemisch wurde bei  $90^\circ\text{C}$  für 3 Std. gerührt. Das Lösungsmittel wurde herausdestilliert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Das Produkt wurde mittels Kieselgelchromatographie (Hexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt. Der ölige Rückstand (1,5 g, 79%) kristallisierte beim Stehenlassen aus; Schmp  $68\text{--}69^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,10 (t, 3H), 1,30–2,10 (6H), 2,25 (b, 4H), 2,60 (s, 6H), 3,20 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 6,95 (s, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16,35, 20,93, 21,79, 22,89, 29,32, 29,37, 36,54, 38,12, 44,13, 61,40, 131,99, 132,80, 140,20, 142,52. MS-FAB 389 ( $M^+ + 1$ ), 308 ( $M^+ - 80$ ).

**[0134]** Verbindung 59 wurde gemäß der für Verbindung 42 beschriebenen Verfahrensweise erhalten. Aus 700 mg (1,80 mmol) der Verbindung 57 und 394 mg (0,9 mmol) an Diamid 58 wurden 400 mg (37%) an Tetramid 59 erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H), 1,25–1,80 (m, 8H), 1,80–2,10 (m, 8H), 2,15 (s, 12H), 2,40, 2,50 (s, 24H), 2,60–3,35 (m, 6H), 2,85, 2,90 (s, 8H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16,14, 20,85, 21,95, 21,99, 22,55, 25,49, 28,78, 28,88, 31,49, 37,87, 40,50, 40,83, 43,85, 44,06, 49,30, 61,42, 131,86, 131,96, 133,09, 133,40, 139,93, 139,98, 142,27, 142,40. MS-FAB (m/z) 1052 ( $M^\oplus$ ), 891 ( $M^+ - 184$ ).

**[0135]** Verbindung 60 wurde unter Befolgung der für Verbindung 43 beschriebenen Verfahrensweise erhalten. Aus 400 mg (0,38 mmol) an Tetramid 59 wurden 95 mg (53%) des Tetrahydrochlorid-Derivats erhalten; Schmp  $> 270^\circ\text{C}$  (zersetzt)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,30 (t, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 1,95–2,35 (6H), 2,45 (m, 2H), 3,20 (m, 10H), 3,40 (m, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  13,59, 25,34, 25,71, 31,75, 32,00, 43,34, 44,83, 48,02, 53,24, 64,52. MS-MALDI (m/z) 325 ( $M^+ + 1$ ).

**[0136]** Verbindung 62: Mesitylensulfonylchlorid (3,27 g, 15 mmol) in Dioxan (20 ml) wurde einer gerührten Lösung von 61 (1,3 g, 10 mmol) in Dioxan (20 ml) und 50% KOH (15 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  zugetropft. Als die Zugabe abgeschlossen war, wurde das Gemisch über Nacht bei  $20^\circ\text{C}$  stehen gelassen. Ein Überschuss an Wasser wurde zugegeben, die Lösung abgekühlt und das Präzipitat abfiltriert. Die Kristallisation aus Ethylacetat – Hexan ergab Verbindung 62 (2 g, 80%); Schmp.  $115\text{--}116^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,35 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 2,65 (s, 6H), 3,25 (q, 2H), 5,15 (t, 1H), 7,0 (s, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19,07, 20,82, 22,78, 38,37, 117,56, 132,07, 133,0, 138,99, 142,67. MS-EI (m/z) 252 ( $M^+$ ).

**[0137]** Verbindung 63: NaH (80%, 330 mg, 11 mmol) wurde einer Lösung der Verbindung 62 (2,52 g, 10 mmol) in DMF (20 ml) unter  $\text{N}_2$  zugegeben. Das Gemisch wurde für 30 Min. gerührt, und ein Lösung der Verbindung 53 (3,82 g, 11 mmol) in DMF (10 ml) wurde in kleinen Portionen zugegeben. Das Gemisch wurde bei  $70^\circ\text{C}$  für 2 Std. gerührt. Das Lösungsmittel wurde herausdestilliert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und bis zur Trockne eingedampft. Das Produkt wurde mittels Kieselgelchromatographie (Hexan – Ethylacetat 8:2) gereinigt. Der ölige Rückstand (3,0 g, 57%) kristallisierte beim Stehenlassen aus; Schmp.  $105\text{--}106^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00 (t, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,60 (14H), 3,10 (m, 6H), 3,45 (t, 3H), 6,90, 6,95 (s, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,63, 16,94, 20,89, 22,67, 25,73, 40,27, 42,19, 42,51, 44,72, 117,36, 131,95, 132,22, 140,06, 140,34, 142,52, 143,33. MS-EI (m/z) 519 ( $M^+$ ), 429 ( $M^+ - \text{HCN}$ ).

**[0138]** Verbindung 65: Das Nitril 63 (3,0 g, 5,7 mmol) wurde in einem Gemisch aus Ethanol (150 ml) und kon-

zentrierter Salzsäure (1,5 ml) gelöst. PtO<sub>2</sub> wurde zugegeben (300 mg), das Gemisch wurde bei 50 psi über Nacht hydriert, der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel eingedampft, was einen öligen Rückstand der Verbindung 64 ergab, welcher im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Freie Base <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,55 (14H), 2,90–3,30 (8H), 6,95 (s, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,64, 20,87, 22,69, 25,35, 30,93, 39,04, 40,12, 42,65, 43,11, 131,86, 133,10, 140,04, 142,43. MS-FAB (m/z) 524 (M<sup>+</sup> + 1).

**[0139]** Mesitylsulfonylchlorid (1,86 g, 8,55 mmol) in Dioxan (15 ml) wurde einem gerührten Gemisch von 64 (3,0 g, 5,7 mmol), gelöst in Dioxan (30 ml), und 50% KOH (15 ml) bei 0°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch durfte Raumtemperatur erreichen und wurde für weitere 2 Std. stehen gelassen. Ein Überschuss an Wasser wurde zugegeben, und das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und bis zur Trockne eingedampft. Die Reinigung wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexan – Ethylacetat (8:2) als Elutionsmittel erzielt; 2,79 g (69%) an 65 wurden erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,95 (t, 3H), 1,60 (m, 4H), 2,30 (s, 9H), 2,50 (s, 12H), 2,65 (s, 6H), 2,85 (m, 2H), 3,05 (6H), 3,20 (t, 2H), 5,00 (t, 1H), 6,95 (6H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,45, 20,81, 22,73, 25,23, 27,46, 39,19, 33,99, 42,49, 42,92, 43,17, 131,84, 133,05, 133,82, 138,80, 139,90, 141,92, 142,36, 142,64. MS-FAB (m/z) 705 (M<sup>⊕</sup>).

**[0140]** Verbindung 66 wurde unter Befolgung der für Verbindung 42 beschriebenen Verfahrensweise erhalten. Aus 705 mg (1 mmol) an 65 und 426 mg (1,1 mmol) an 57 wurden 470 mg (46%) an Tetramid 66 als einem glasigen Produkt erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,85–1,10 (t, 6H), 1,35–2,10 (m, 11H), 2,30 (s, 12H), 2,40–2,65 (m, 24H), 2,75–3,55 (m, 13H), 6,95 (m, 8H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,64, 16,11, 20,91, 22,08, 22,75, 24,81, 25,09, 28,83, 29,07, 37,93, 40,08, 40,84, 42,50, 42,81, 43,11, 43,42, 49,11, 61,43. MS-FAB (m/z) 1013 (M<sup>+</sup> + 1).

**[0141]** Verbindung 67 wurde unter Befolgung der für Verbindung 43 beschriebenen Verfahrensweise erhalten. Aus 470 mg (0,46 mmol) Tetramid 66 wurden 142 mg (71%) des Tetrahydrochlorid-Derivats erhalten; Schmp. > 250°C (zersetzt). <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 1,30 (t, 6H), 1,60 (m, 1H), 1,85 (b, s, 3H), 2,15 (m, 6H), 2,45 (m, 1H), 3,15 (m, 13H), 3,45 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 13,29, 13,57, 25,34, 25,44, 25,64, 31,68, 31,94, 43,27, 44,80, 45,86, 46,62, 47,42, 47,97, 53,19, 64,50. MS-MALDI 285 (M<sup>+</sup> + 1), 286 (M<sup>+</sup> + 2).

**[0142]** Verbindung 68a: 4-Cyanobenzaldehyd (Aldrich, 1,31 g, 10 mmol) wurde in 30 ml anhydriertem MeOH gelöst, gefolgt von der Zugabe von MgSO<sub>4</sub> (anhydriert, 1,5 g) und 1,4-Diaminobutan (Aldrich, 0,44 g, 5 mmol), und das Gemisch wurde unter Argon über Nacht gerührt. Die Suspension wurde in einem Eisbad abgekühlt, und NaBH<sub>4</sub> (2,0 g) wurde in Portionen zugegeben und das Rühren für 2 Std. bei 0°C fortgesetzt. Das Methanol wurde unter Vakuum eingedampft, und der resultierende Feststoff wurde zwischen 35 ml H<sub>2</sub>O und 50 ml CHCl<sub>3</sub> aufgeteilt. Ein Teil des Feststoffs war weder im H<sub>2</sub>O noch dem CHCl<sub>3</sub> löslich und wurde abfiltriert, und die wässrige Schicht wurde mit CHCl<sub>3</sub> (2 × 25 ml) extrahiert. Die gepoolten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), eingedampft, und der Feststoff wurde aus Ethylacetat – Hexan rekristallisiert, Ausbeute 1,1 g (35%); Schmp. 90,6–90,8°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,43 (breit, 2H, NH), 1,55 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,63 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 4H, benzylisches CH<sub>2</sub>), 7,44 (m, 4H, Ph), 7,60 (m, 4H, Ph); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 27,78, 49,28, 53,44, 110,65, 118,88, 128,52, 132,12, 146,21. MS (m/z) 318 (M<sup>+</sup>), 185, 145, 131, 116 (100%), 70.

**[0143]** Verbindung 68b wurde aus 4-Cyanobenzaldehyd und 1,5-Diaminopentan wie oben für 68a beschrieben hergestellt; 42% Ausbeute; Schmp. 92,9–93,0°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (m, 4H, NH, CH<sub>2</sub>), 150 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,59 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 4H, benzylisches CH<sub>2</sub>), 7,45 (m, 4H, Ph), 7,59 (m, 4H, Ph); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 24,86, 29,87, 49,29, 53,40, 110,50, 118,85, 128,48, 132,04, 146,19. MS (m/z) 332 (M<sup>+</sup>), 216, 199, 145, 116 (100%), 84.

**[0144]** Verbindung 68c wurde aus 4-Cyanobenzaldehyd und 1,6-Diaminohexan wie oben für 68a beschrieben hergestellt; 45% Ausbeute; Schmp. 95,6–95,8°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,50 (m, 6H, NH, CH<sub>2</sub>), 2,60 (t, J = 6,92 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>), 3,84 (s, 4H, benzylisches CH<sub>2</sub>), 7,44 (m, 4H, Ph), 7,60 (m, 4H, Ph); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 27,17, 30,02, 49,42, 53,50, 110,65, 118,92, 128,55, 132,14, 146,27. MS (m/z) 346 (M<sup>+</sup>), 230, 213, 145, 116 (100%) 98.

**[0145]** Verbindung 69a: Dinitril 68a (0,75 g, 2,36 mmol) wurde in anhydriertem THF gelöst und dem Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (9,43 ml einer 1 M Lösung in THF) langsam unter einer Argon-Atmosphäre zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 Std. gerührt, dann in einem Eisbad abgekühlt, gefolgt von der Zugabe von 4 Äquivalenten an 6 N HCl in Ether. Ein weißer Feststoff fiel sofort aus und wurde nach 12 Stunden filtriert. Der Feststoff wurde aus Ethanoether rekristallisiert, was 1,19 g der Verbindung 69a (39%) ergab. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 1,87 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,22 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 4,40 (s, 4H, benzylisches CH<sub>2</sub>), 7,74 (m, 4H,

Ph), 7,91 (m, 4H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  22,68, 46,09, 49,28, 128,10, 128,47, 130,69, 138,15, 165,44. MS-ESI (m/z) 353,2 ( $\text{M}^+$ ), 177,2 (100%).

**[0146]** Verbindung 69b wurde aus 68b in 92% Ausbeute wie oben für 69a beschrieben hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,80 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,19 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 4,40 (s, 4H, benzylisches  $\text{CH}_2$ ), 7,75 (m, 4H, Ph), 7,91 (m, 4H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  24,90, 26,91, 48,96, 51,88, 130,29, 130,46, 132,43, 139,51, 167,52. MS-ESI (m/z) 367,2 ( $\text{M}^+$ ), 350,2 (100%), 301,2.

**[0147]** Verbindung 69c wurde aus 68c wie oben für 69a beschrieben in 96% Ausbeute hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,46 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1,78 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,16 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 4,39 (s, 4H, benzylisches  $\text{CH}_2$ ), 7,74 (m, 4H, Ph), 7,91 (m, 4H, Ph);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  25,24, 25,82, 46,73, 49,44, 128,35, 128,56, 130,81, 138,38, 165,58. MS-ESI (m/z) 381,2 ( $\text{M}^+$ ), 191,2 (100%), 150, 116.

**[0148]** Verbindung 70: Triamid 18 (4,3 g, 5,8 mmol) wurde in 30 ml DMF gelöst, und 80% NaH (208 mg, 6,9 mmol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde unter einer  $\text{N}_2$ -Atmosphäre für 1 Std. gerührt, und 1,12 g (7,5 mmol) Brombutyronitril, gelöst in 3 ml DMF, wurden auf einmal zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 Std. bei  $90^\circ\text{C}$  erhitzt. Das Lösungsmittel wurde herausdestilliert, und der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und zweimal mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet ( $\text{NaSO}_4$ ) und bis zur Trockne eingedampft. Die Flashchromatographie des Rückstands unter Verwendung von Hexan – Ethylacetat (6:4) als Elutionsmittel ergab das gelbe Öl 70 (3,7 g, 77%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95 (t, 3H), 1,35 (m, 8H), 1,85 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,30 (s, 9H), 2,55 (s, 18H), 3,10 (m, 10H), 3,25 (t, 2H), 6,95 (s, 6H). MS-FAB (m/z) 823 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ), 639, 457.

**[0149]** Verbindung 71: Nitril 70 (3,7 g, 4,6 mmol) wurde in 20 ml Chloroform gelöst, und 150 ml Ethanol wurden zugegeben. Das Gemisch wurde über 0,35 g  $\text{PtO}_2$  bei 50 psi über Nacht reduziert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel bis zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in vacuo für 2 Std. getrocknet und in 50 ml  $\text{Cl}_3\text{CH}$  und 12 ml an 2 N NaOH gelöst. Das Gemisch wurde in einem Eiswasserbad unter effizienter Magnetrührung gekühlt, und 1,50 g (6,9 mmol) an Mesitylenchlorid, gelöst in 10 ml Chloroform, wurden auf einmal zugegeben. Nach 2 Std. wurde die organische Schicht abgetrennt, zweimal mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet ( $\text{NaSO}_4$ ) und bis zur Trockne eingedampft. Die Flashchromatographie des Rückstands unter Verwendung von Hexan – Ethylacetat (7:3) als Elutionsmittel erbrachte das Tetramid 71 als ein farbloses Öl (3,3 g, 73% über zwei Schritte).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95 (t, 3H), 1,40 (m, 12H), 2,30 (s, 12H), 2,60 (s, 24H), 2,80 (b, 2H), 3,10 (m, 12H), 4,70 (b, 1H), 6,90 (s, 8H). MS-FAB (m/z) 1010 ( $\text{M}^+ + 1 + \text{Na}$ ), 826, 643.

**[0150]** Verbindung 72: Das Tetramid 71 (6,28 g, 6,3 mmol) wurde in 40 ml DMF gelöst, und 80% NaH (230 mg, 7,6 mmol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde unter einer  $\text{N}_2$ -Atmosphäre für 1 Std. gerührt, und 1,30 g (8,8 mmol) an Brombutyronitril, gelöst in 3 ml DMF, wurden auf einmal zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 Std. bei  $90^\circ\text{C}$  erhitzt, das Lösungsmittel wurde herausdestilliert und der Rückstand wurde in Chloroform extrahiert und zweimal mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet ( $\text{NaSO}_4$ ) und bis zur Trockne eingedampft. Die Flashchromatographie des Rückstands mit Hexan – Ethylacetat (7:3) als Elutionsmittel erbrachte das Nitril 72 (5,0 g, 74%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95 (t, 3H), 1,35 (m, 12H), 1,80 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,35 (s, 12H), 2,70 (s, 24H), 3,10 (m, 14H), 3,25 (t, 2H), 7,0 (s, 8H). MS-FAB (m/z) 1077 ( $\text{M}^+ + 1 + \text{Na}$ ), 893, 711, 586.

**[0151]** Verbindung 73: Nitril 72 (6,0 g, 5,6 mmol) wurde in 20 ml Chloroform gelöst, und 150 ml Ethanol wurden zugegeben. Das Gemisch wurde über 600 mg  $\text{PtO}_2$  bei 50 psi über Nacht reduziert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel bis zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in vacuo für 2 Std. getrocknet und in 100 ml Chloroform und 15 ml an 2 N NaOH gelöst. Das Gemisch wurde in einem Eiswasserbad unter effizienter Magnetrührung gekühlt, und 1,80 g (8,4 mmol) Mesitylenchlorid, gelöst in 10 ml  $\text{Cl}_3\text{CH}$ , wurde auf einmal zugegeben. Nach 2 Std. wurde die organische Schicht abgetrennt, zweimal mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und bis zur Trockne eingedampft. Die Flashchromatographie des Rückstands unter Verwendung von Hexan – Ethylacetat (7:3) als Elutionsmittel ergab das Pentamid 73 als ein farbloses Öl (5,0 g, 71% über zwei Schritte).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95 (t, 3H), 1,35 (m, 16H), 2,30 (s, 15H), 2,55 (s, 30H), 2,75 (bs, 2H), 3,05 (m, 16H), 4,70 (b, 1H), 6,90 (s, 10H). MS-FAB (m/z) 1261 ( $\text{M}^+ - 1 + \text{Na}$ ), 1077, 895.

**[0152]** Verbindung 74: Pentamid 73 (3,4 g, 2,7 mmol) wurde in 30 ml DMF gelöst, und 60% NaH (162 mg, 4,05 mmol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde unter einer  $\text{N}_2$ -Atmosphäre für 0,5 Std. gerührt, und 2,3 g (10,8 mmol) an 2-Bromethanolbenzylether, gelöst in 3 ml DMF, wurden auf einmal zugegeben. Das Reaktions-

gemischt wurde für 2 Std. bei 80°C erhitzt, das Lösungsmittel wurde herausdestilliert und der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und zweimal mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet ( $\text{NaSO}_4$ ) und bis zur Trockne eingedampft. Die Flashchromatographie des Rückstands unter Verwendung von Hexan – Ethylacetat (7:3) als Elutionsmittel erbrachte das Produkt 74 (2,6 g, 70%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95 (t, 3H), 1,30 (m, 16H), 2,30 (s, 15H), 2,50 (s, 30H), 2,90–3,20 (m, 18H), 3,25 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,95 (s, 10H), 7,20–7,35 (m, 5H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,65, 20,84, 22,67, 22,71, 24,41, 24,66, 39,97, 44,48, 44,88, 46,59, 68,01, 72,95, 127,46, 127,57, 128,25, 131,83, 131,89, 133,28, 139,88, 139,95, 140,04, 142,16, 142,23. MS-FAB (m/z) 1394 ( $\text{M}^+ - 2 + \text{Na}$ ) 1030.

**[0153]** Verbindung 75: Pentamid 74 (1,2 g, 0,87 mmol) wurde in 12 ml Methylenchlorid gelöst, gefolgt von der Zugabe von 30% HBr/Essigsäure (16 ml) und Phenol (3,0 g, 32 mmol). Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, Wasser (16 ml) wurde zugegeben, und dem folgte die Extraktion mit Methylenchlorid ( $3 \times 10$  ml). Die wässrige Schicht wurde in vacuo eingedampft. Der Rückstand wurde in 2 N NaOH (4 ml) und 50% KOH (4 ml) gelöst, gefolgt von der Extraktion mit Chloroform ( $4 \times 10$  ml). Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Ethanol (20 ml) gelöst und mit konzentrierter Salzsäure (0,5 ml) angesäuert. Das weiße Präzipitat (75) wurde aus wässrigem Ethanol (440 mg, 95%) rekristallisiert; Schmp. über 270°C (zersetzt).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,30 (t, 3H), 1,75 (b, 16H), 2,90–3,30 (m, 20H), 2,85 (t, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  13,29, 25,48, 25,59, 45,70, 49,04, 49,49, 49,67, 51,88, 59,39. MS-MALDI (m/z) 374 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

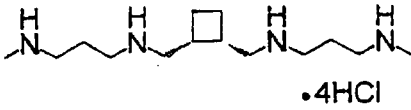


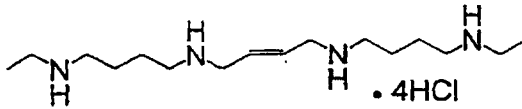

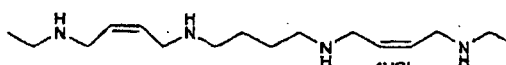
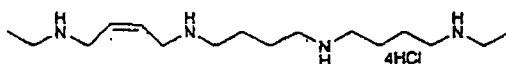
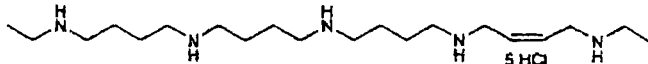
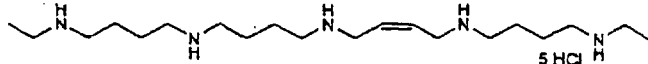
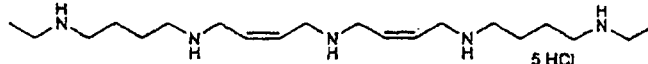
**[0154]** Verbindung 76: Pentamid 73 (850 mg, 0,68 mmol) wurde in DMF (15 ml) gelöst, und 80% NaH (30 mg, 1 mmol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde unter einer  $\text{N}_2$ -Atmosphäre bei Raumtemperatur für 0,5 Std. gerührt, und 137 mg (0,30 mmol) an 73, gelöst in 5 ml DMF, wurden langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Std. bei 80°C erhitzt, das Lösungsmittel wurde herausdestilliert und der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und zweimal mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet ( $\text{NaSO}_4$ ) und bis zur Trockne eingedampft. Die Flashchromatographie des Rückstands unter Verwendung von Hexan – Ethylacetat – Methanol (6:4:0,1) als Elutionsmittel erbrachte das Produkt 76 (590 mg, 77%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95 (t, 6H), 1,15–1,40 (m, 32H), 2,30 (s, 30H), 2,55 (s, 60H), 2,90–3,25 (m, 36H), 3,60 (d, 4H), 5,40 (t, 2H), 6,95 (s, 20H). MS-FAB 2553 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

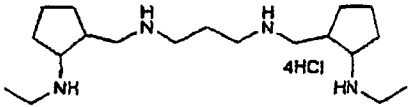
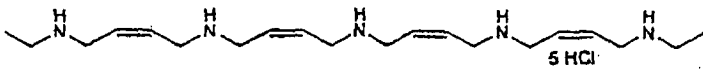
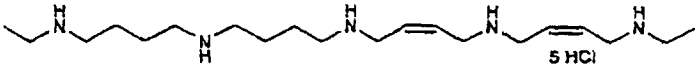
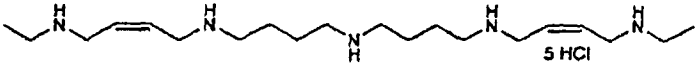
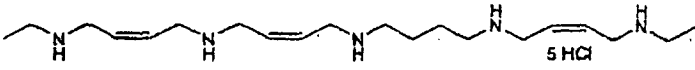
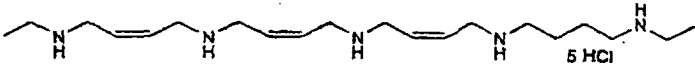
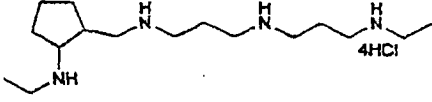
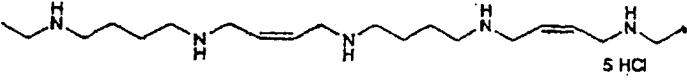
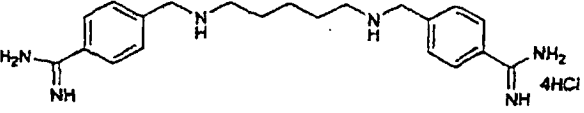
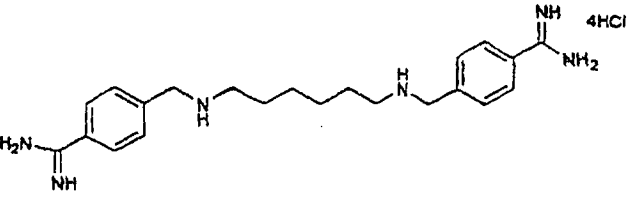
**[0155]** Verbindung 77 wurde gemäß der für Verbindung 75 beschriebenen Verfahrensweise erhalten. Aus 650 mg (0,25 mmol) Decamid 76 wurden 225 mg (81%) Decahydrochlorid 77 erhalten; Schmp. > 270°C (zersetzt).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,30 (t, 6H), 1,75 (b, 32H), 3,10 (b, 36H), 3,75 (b, 4H), 6,05 (b, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  13,28, 25,57, 45,66, 49,00, 49,13, 49,64, 50,86, 131,15. MS-ESI 711 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**[0156]** Verbindung 78 wurde gemäß der für Verbindung 76 beschriebenen Verfahrensweise erhalten. Aus 850 mg an 73 wurden 360 mg (47%) an Decamid 78 erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95 (t, 6H), 1,15–1,45 (m, 32H), 2,30 (s, 30H), 2,55 (s, 60H), 2,90–3,20 (b, 36H), 3,65 (d, 4H), 5,40 (t, 2H), 6,90 (s, 20H). MS-FAB (m/z) 2553 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

**[0157]** Verbindung 79 wurde gemäß der für Verbindung 75 beschriebenen Verfahrensweise erhalten. Aus 330 mg (0,13 mmol) an Decamid 78 wurden 127 mg (90%) Decahydrochlorid 79 erhalten; Schmp. > 270°C (zersetzt).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,30 (t, 6H), 1,80 (b, s, 32H), 3,10 (b, 36H), 3,85 (d, 4H), 6,0 (t, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  13,31, 25,59, 45,71, 46,83, 49,05, 49,39, 49,69, 129,21. MS-ESI (m/z) 512 ( $\text{M}^+ + 2$ ).

Tabelle 1. Polyamin-Analoga

Verbindung	Struktur
SL-11090	 <p style="text-align: center;">•4HCl</p>
SL-11091	 <p style="text-align: right;">•4HCl</p>
SL-11092	 <p style="text-align: center;">•4HCl</p>
SL-11101	 <p style="text-align: center;">•4HCl</p>
SL-11103	 <p style="text-align: center;">•4HCl</p>
SL-11114	 <p style="text-align: center;">4HCl</p>
SL-11118	 <p style="text-align: center;">4HCl</p>
SL-11121	 <p style="text-align: center;">5 HCl</p>
SL-11122	 <p style="text-align: center;">5 HCl</p>
SL-11123	 <p style="text-align: center;">5 HCl</p>

SL-11124	
SL-11126	
SL-11127	
SL-11128	
SL-11129	
SL-11130	
SL-11132	
SL-11133	
SL-11134	
SL-11136	

SL-11137	
SL-11141	
SL-11144	
SL-11150	
SL-11201	
SL-11202	

## BEISPIEL 2

In vitro-Testung der Wirksamkeit der neuen Polyamin-Analoga gegen Tumorzelllinien

**[0158]** Diese Experimente sind zur Auswertung der oben beschriebenen neu synthetisierten Verbindungen gegen kultivierte humane Karzinomzelllinien auf ihre Wirkungen auf das Zellwachstum, die Zellzyklus-Regulation und die Polyamin-regulatorischen Reaktionen entworfen worden. Weitere Methoden zur Testung der Verbindungen sind beschrieben in US-Patent Nr. 5.889.061.

**[0159]** Wie in Tabelle 2 und [Fig. 1–Fig. 32](#) gezeigt, wurden mehrere neue, konformationell eingeschränkte Polyamin-Analoga auf ihre antiproliferativen Eigenschaften gegen Krebszellen getestet. Tabelle 2 zeigt die Konzentration in  $\mu\text{M}$  der verschiedenen neuen Polyamin-Analoga, die für die Werte der 50% Wachstumshemmung ( $\text{ID}_{50}$ ) bei den humanen Krebszelllinien LNCaP, PC-3, DuPro (alle drei humane Prostatakrebs-Zelllinien), HT-29 (Dickdarmkrebs-Zelllinie), A549 (Lungenkrebs-Zelllinie), MCF7 (Brustkrebs-Zelllinie) und U251 MG-NCl (Gehirnkrebs-Zelllinie) erforderlich sind. [Fig. 1–Fig. 32](#) zeigen ein repräsentatives Diagramm der Wirkungen einiger dieser neuer Analoga auf das Wachstum der humanen Tumorzelllinien, wie mittels MTT (Methylthiazol-tetrazolium)-Assay bestimmt; die bekannten antiproliferativen Polyamin-Analoga BE-333, BE-343, BE-444 und BE-4444 wurden für Vergleichszwecke verwendet.

## Zelllinien und Medien

**[0160]** Die humane Brustkrebs-Zelllinie MCF7 wurde in Richters verbessertem modifiziertem Eagle Medium, ergänzt mit 10% fötalem Rinderserum (FBS) und 2,2 g/l Natriumbicarbonat, gezüchtet. Die humane Gehirnkrebs-Zelllinie U251 MG-NCI wurde in Dulbeccos modifiziertem Eagle Medium, ergänzt mit 10% FBS, gezüchtet. Die humane Lungenkrebs-Zelllinie A549 wurde in Hams F-12K Medium (Cellgro, Mediatech, Inc., VA), ergänzt mit 10% FBS und 2 mM L-Glutamin, gezüchtet. Die humane Dickdarmkrebs-Zelllinie HT29 wurde in McCoy's 5A-Medium (Gibco, BRL, Gaithersburg, MD), ergänzt mit 10% FBS, kultiviert. Die humanen Prostatakrebs-Zelllinien PC-3, LNCaP und DuPro wurden in RPMI 1640-Medium (Cellgro, Mediatech, Inc., VA), ergänzt mit 10% FBS, gezüchtet. Eine andere humane Prostatakrebs-Zelllinie DU145 wurde in Dulbecco's modifiziertem Eagle-Medium (Gibco, BRL, Gaithersburg, MD), ergänzt mit 5% FBS, gezüchtet. Die A549-, MCF7-, PC3-, LNCaP- und DuPro-Zelllinien wurden in 100 Einheiten/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin kultiviert. HT29- und US251MG-Zelllinien wurden in 50 µg/ml Gentamycin (Gibco, BRL, Gaithersburg, MD) gezüchtet. Die DU145-Zelllinie wurde in 1% antibiotischer/antimykotischer Lösung (Sigma, St. Louis, MO) gehalten. Die Zellkulturen wurden bei 37°C in 5% CO<sub>2</sub>/95% befeuchteter Luft gehalten. Die DuPro-Zellen wurden erhalten von M. Eileen Dolan, University of Chicago. Alle anderen Zellen sind erhältlich von der American Type Culture Collection, Rockville, MD.

## MTT-Assay

**[0161]** Ein herkömmlicher MTT-Assay wurde zur Auswertung der prozentualen Zellüberlebensrate verwendet. Exponentiell wachsende Monoschichtzellen wurden in 96-Well-Platten bei einer Dichte von 500 Zellen pro Well ausplattiert und durften für 24 Stunden wachsen. Reihenverdünnungen der Wirkstoffe wurden den Wells zugegeben. Sechs Tage nach der Wirkstoffbehandlung wurden 25 µl der MTT-Lösung (5 mg/ml) jedem Well zugegeben und für 4 Stunden bei 37°C inkubiert. Dann wurden 100 µl Lysepuffer (20% Natriumdodecylsulfat, 50% DMF und 0,8% Essigsäure, pH 4,7) jedem Well zugegeben und für weitere 22 Stunden inkubiert. Ein Mikroplatten-Lesegerät (Marke "EMAX", Molecular Devices, Sunnyvale, Kalifornien), eingestellt auf 570 nm, wurde zur Bestimmung der optischen Dichte der Kulturen verwendet. Die Ergebnisse sind als ein Verhältnis der optischen Dichte in den Wirkstoffbehandelten Wells zu der optischen Dichte in den lediglich mit Vehikel behandelten Wells ausgedrückt.

TABELLE 2

	PC-3	DU-145	DUPRO	HT-29	A549	MCF7	U251MG
BE-4444	0,54	0,07	0,2	0,8	0,4	>31,25	NG
SL-11029	24,5	0,32	NG	>31,25	>31,25	>31,25	>31,25
SL-11090	>31,25	>31,25	NG	>31,25	>31,25	>31,25	>31,25
SL-11091	>31,25	1,33	NG	>31,25	>31,25	>31,25	>31,25
SL-11092	>31,25	1,7	NG	>31,25	>31,25	>31,25	>31,25
SL-11093	14,3	0,01	0,06	0,40	0,26	0,66	NG
SL-11094	>31,25	12,6	NG	28,8	>31,25	>31,25	>31,25
SL-11098	1,4	0,018	0,08	0,40	0,51	>31,25	0,10
SL-11099	2,5	0,014	0,08	1,00	0,65	26,3	0,11
SL-11100	4,7	0,021	0,29	2,00	2,20	>31,25	0,22
SL-11101	7,7	0,218	0,85	5,20	0,15	>31,25	1,70
SL-11102	>31,25	0,027	0,15	0,73	12,40	>31,25	0,15
SL-11103	>31,25	2,8	NG	29,4	>31,25	>31,25	9,50
SL-11104	>31,25	9,4	NG	25,8	0,43	>31,25	14,71
SL-11105	>31,25	1,6	>31,25	25,2	>31,25	>31,25	25,9
SL-11108	2,2	0,13	0,98	2,00	>31,25	>31,25	2,00
SL-11114	0,70	0,135	0,64	3,6	>31,25	NG	NG
SL-11118	1,65	0,05	0,25	0,98	0,21	NG	NG
SL-11119	>31,25	0,08	0,44	0,97	NG	NG	NG
SL-11121	0,52	0,08	0,40	0,80	>31,25	17,0	NG
SL-11122	>31,25	0,80	0,56	0,80	>31,25	>31,25	NG
SL-11123	>31,25	0,51	>31,25	10,42	>31,25	>31,25	NG

SL-11124	>31,25	>31,25	>31,25	>31,25	>31,25	>31,25	NG
SL-11126	0,20	0,51	1,10	1,50	>31,25	0,70	NG
SL-11127	>31,25	0,22	1,3	2,91	NG	NG	NG
SL-11128	0,50	0,14	1,25	1,35	NG	NG	NG
SL-11129	1,70	0,32	NG	NG	NG	NG	NG
SL-11130	>31,25	0,43	NG	NG	NG	NG	NG

NG bedeutet: Nicht Getestet

### BEISPIEL 3

#### In vivo-Testung der Antitumor-Aktivität der Polyamin-Analoga

**[0162]** Analoga, die als eine potente oder Mechanismus-basierte antiproliferative Aktivität in vitro gegenüber den kultivierten Karzinomzellen aufweisend befunden wurden, werden in in vivo-Modellsystemen ausgewertet. Das erste Ziel besteht in der Bestimmung der relativen Toxizität der Analoga in nicht-Tumor-tragenden Tieren, wie etwa DBA/2 Mäusen. Gruppen von drei Tieren werden jeweils intraperitoneal mit zunehmenden Konzentrationen eines Analogons, beginnend mit 10 mg/kg, injiziert. Die Toxizität, wie durch Morbidität angegeben, wird über die ersten 24 Std. streng überwacht. Ein wohl charakterisiertes Polyamin-Analogon, wie etwa BE-333, wird bei diesen Studien als ein interner Standard verwendet, da bereits eine Datenbank bezüglich der akuten Toxizität bei einer Einzeldosis-Behandlung relativ zur chronischen Toxizität bei einem 5× täglichen Dosierungsschema erstellt worden ist. Daher wird im Falle der neuen Analoga die Einzeldosis-Toxizität relativ zu BE-333 zur Berechnung des bei einem 5× täglichen Dosierungsschema anzuwendenden Dosisbereichs zugrunde gelegt.

**[0163]** Nachdem die höchste tolerierte Dosis bei einem 5× täglichen Dosierungsschema hergeleitet ist, wird die Antitumor-Aktivität bestimmt. Tumoren werden subkutan in athymische Nacktmäuse mittels Trokar implantiert und dürfen 100–200 mm<sup>3</sup> erreichen, bevor die Behandlung durch intraperitoneale Injektion bei 5× täglicher Dosis eingeleitet wird. Die Analoga werden in einem Bereich von 10 bis 200 mg/kg gegeben. Die Analoga werden bei drei Behandlungsdosen mit 10–15 Tieren pro Gruppe (mindestens drei aus jeder Gruppe werden für die nachstehend beschriebenen pharmakodynamischen Studien verwendet) verabreicht. Die Mäuse werden überwacht und zweimal wöchentlich zur Bestimmung der Tumorgroße und Toxizität gewogen. Die Tumorgroße wird durch multidirektionale Messung, aus der das Volumen in mm<sup>3</sup> berechnet wird, bestimmt. Die Tumoren werden nachuntersucht, bis das mittlere Tumolvolumen in jeder Gruppe 1500 mm<sup>3</sup> erreicht (d.h. 20% des Körpergewichts), zu welchem Zeitpunkt die Tiere geopfert werden. Obschon sich die anfänglichen Antitumor-Studien auf ein 5× tägliches Dosierungsschema stützten, wird die konstante Infusion über einen Alzet-Pumpentransport für 5 Tage vorgenommen, da dieses Schema die Antitumor-Aktivität von BE-333 gegen humanes A549-großzelliges Lungenkarzinom enorm verbessert. Sharma et al. (1997) Clin. Cancer Res. 3: 1239–1244. Über die Auswertung der Antitumor-Aktivität hinaus werden die Mengen an freiem Analogon in Tumorgewebe und normalen Gewebe in den Testtieren bestimmt.

### Patentansprüche

1. Konformationell eingeschränktes Polyamin-Analogon der Formel:



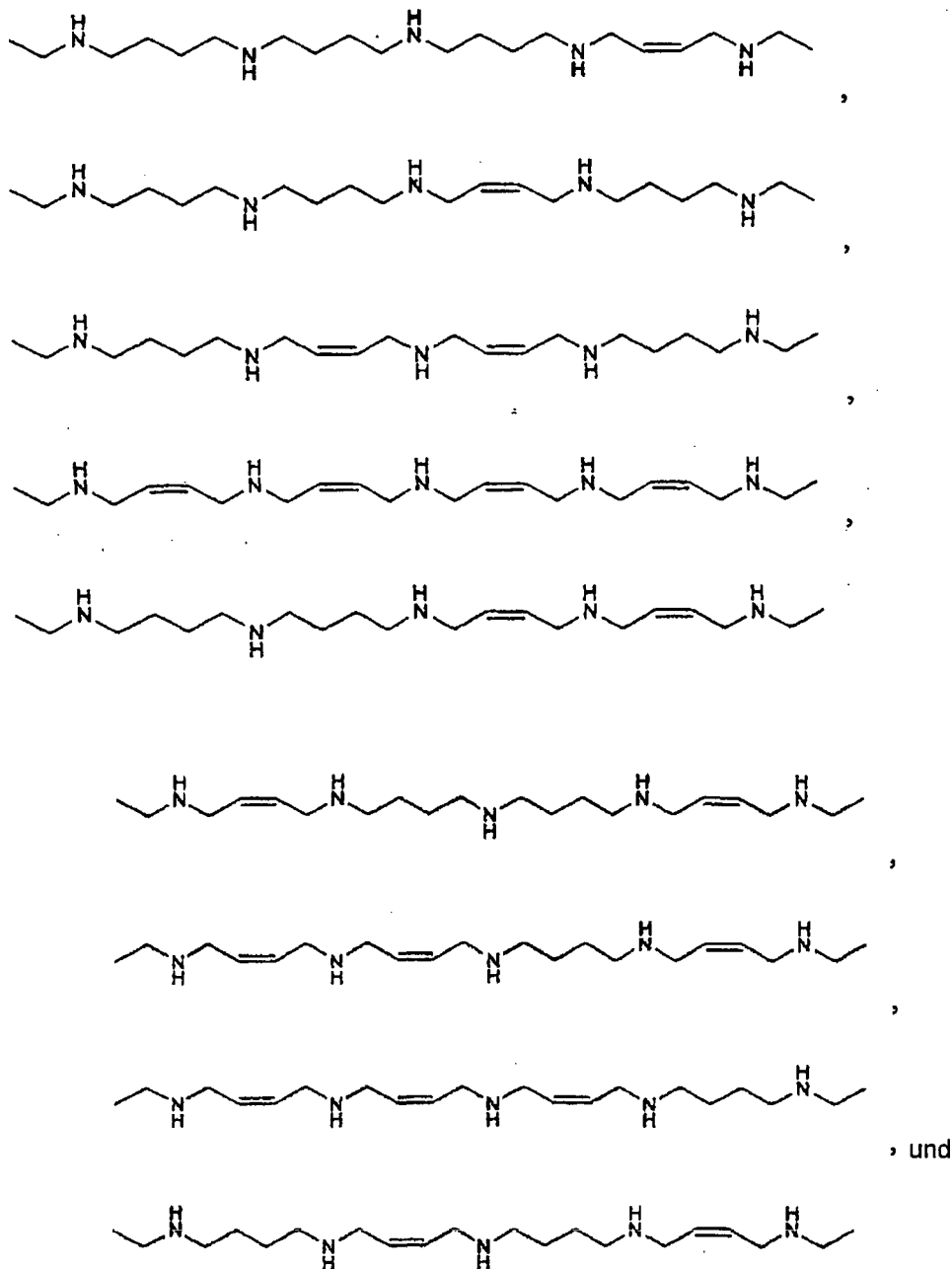
worin jedes A unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkenyl;

jedes B unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: einer Einzelbindung, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl;

und jedes E unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl,

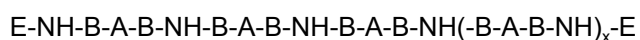
$C_2-C_6$ -Alkynyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3-C_6$ -Aryl und  $C_3-C_6$ -Cycloalkenyl;  
 unter der Voraussetzung, dass entweder mindestens eine A-Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  $C_2-C_6$ -Alkenyl,  $C_2-C_6$ -Alkynyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3-C_6$ -Aryl und  $C_3-C_6$ -Cycloalkenyl, oder mindestens eine B-Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  $C_2-C_6$ -Alkenyl;  
 und jegliches Salz oder Stereoisomer davon.

2. Konformationell eingeschränktes Polyamin-Analogon nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus



und jegliches Salz oder Stereoisomer davon.

3. Konformationell eingeschränktes Polyamin-Analogon der Formel:



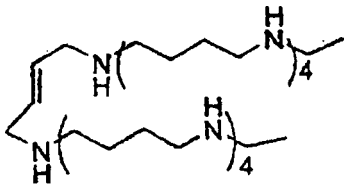
worin jedes A unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_2-C_6$ -Alkenyl,  $C_2-C_6$ -Alkynyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3-C_6$ -Aryl und  $C_3-C_6$ -Cycloalkenyl;

jedes B unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: einer Einzelbindung,  $C_1-C_6$ -Alkyl und  $C_2-C_6$ -Alkenyl;

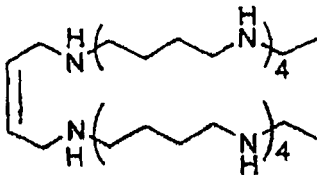
und jedes E unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H,  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_2-C_6$ -Alkenyl,

$C_2-C_6$ -Alkynyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3-C_6$ -Aryl und  $C_3-C_6$ -Cycloalkenyl; und x eine ganze Zahl von 2 bis 16 ist; unter der Voraussetzung, dass entweder mindestens eine A-Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  $C_2-C_6$ -Alkenyl,  $C_2-C_6$ -Alkynyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3-C_6$ -Aryl und  $C_3-C_6$ -Cycloalkenyl, oder mindestens eine B-Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  $C_2-C_6$ -Alkenyl; und jegliches Salz oder Stereoisomer davon.

4. Konformationell eingeschränktes Polyamin-Analogon nach Anspruch 3, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:



und



und jegliches Salz oder Stereoisomer davon.

5. Polyamin-Analogon nach einem der vorangehenden Ansprüche, außerdem umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Exzipienten.

6. Polyamin-Analogon nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung bei einer Methode zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

7. Verwendung eines Polyamin-Analogons nach einem der Ansprüche 1 bis 4, für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Krebs.

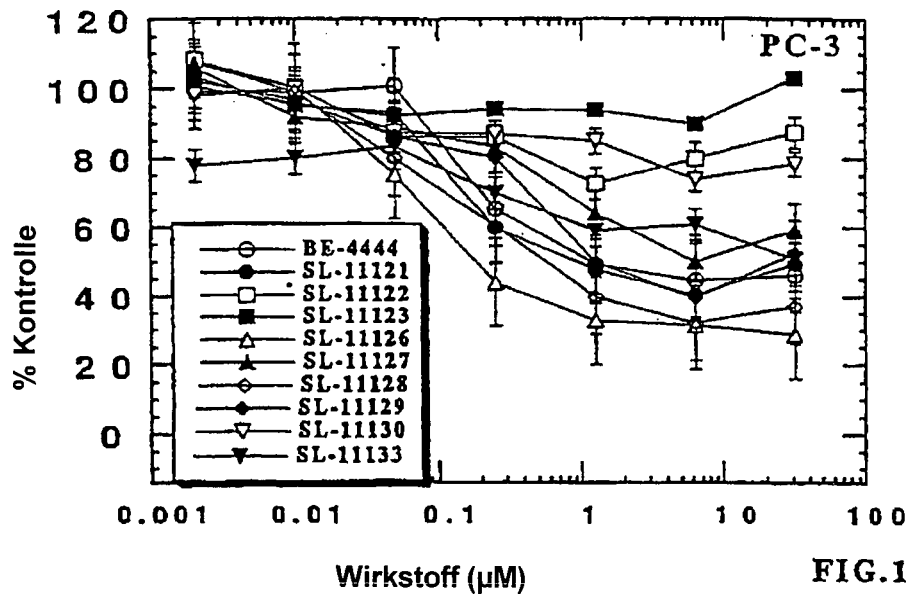
8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei der Krebs Zellen der Blase, Blut, Gehirn, Brust, Darm, Verdauungstrakt, Lunge, Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Prostata-drüse oder Haut befällt.

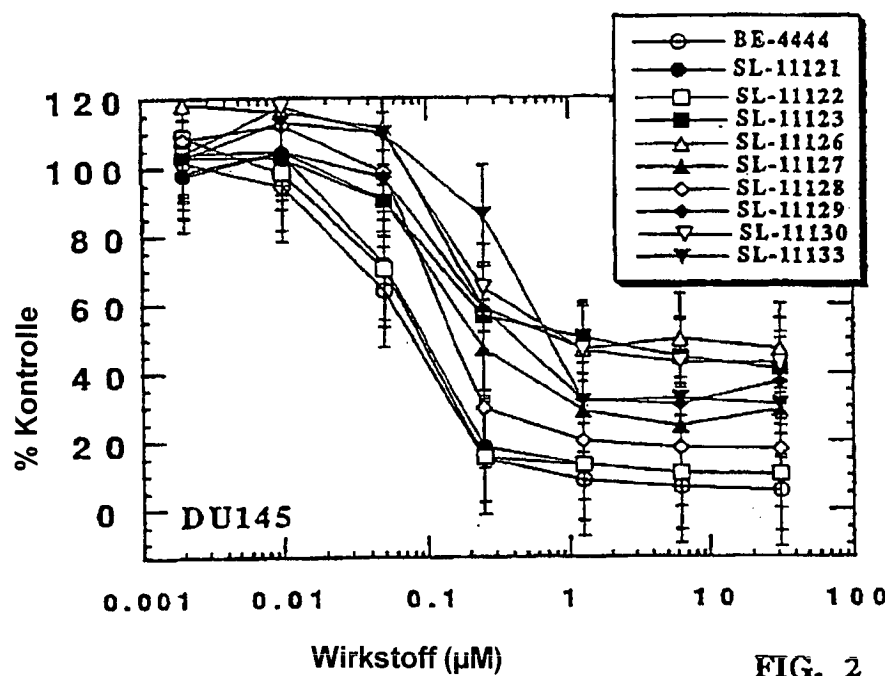
9. Verwendung eines Polyamin-Analogons nach einem der Ansprüche 1 bis 4, für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Alzheimer-Krankheit, Epilepsie, Multiple Sklerose, Probleme in Verbindung mit Gewebetransplantaten und Organtransplantaten, Psoriasis, Restenose, Magengeschwüren oder Gewebewucherung nach einer Operation, oder einer Infektion oder Befall mit Parasiten, Bakterien, Pilzen oder Insekten.

10. Verwendung eines Polyamin-Analogons nach einem der Ansprüche 1 bis 4, für die Herstellung eines Medikaments zur Unterdrückung des Zellwachstums in einem Individuum.

Es folgen 44 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen





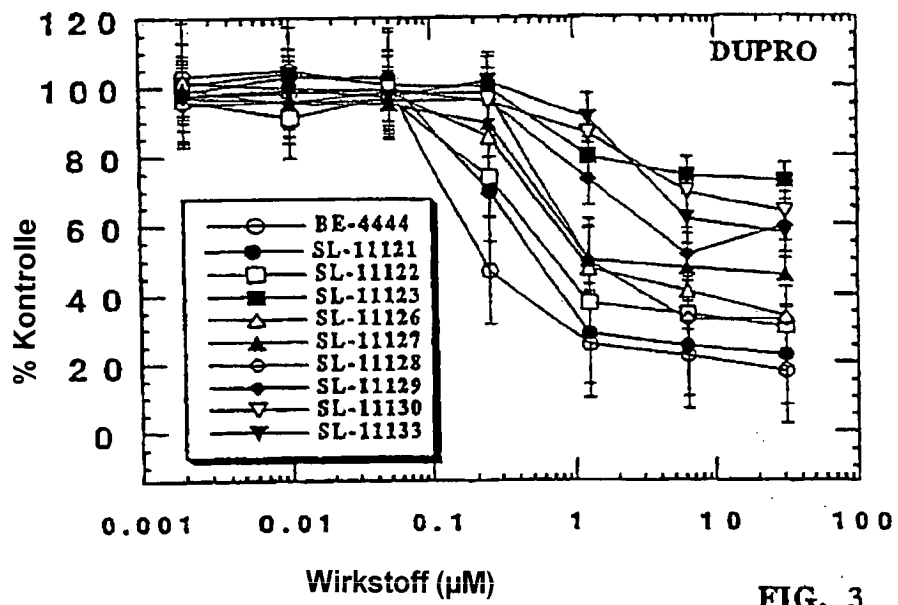


FIG. 3

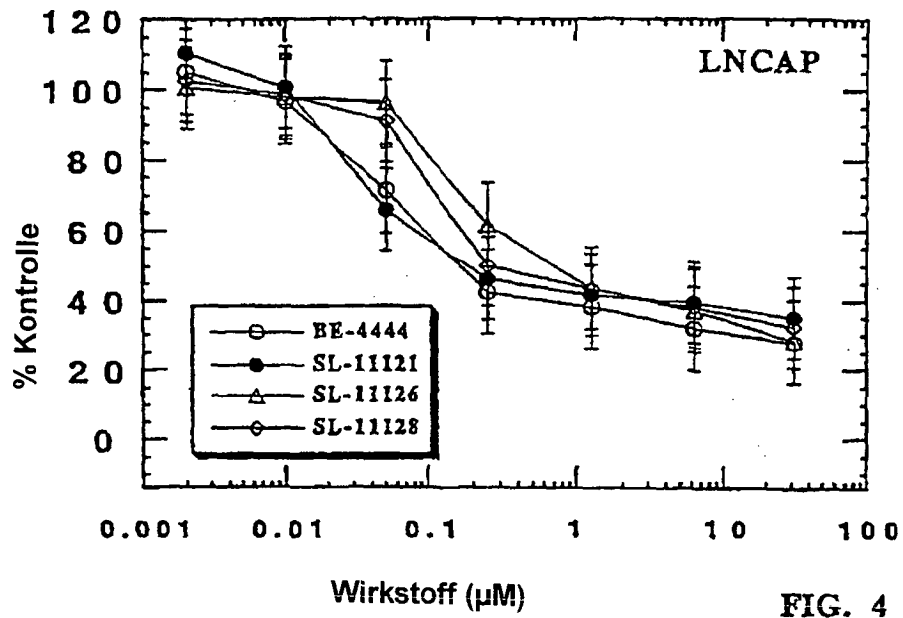
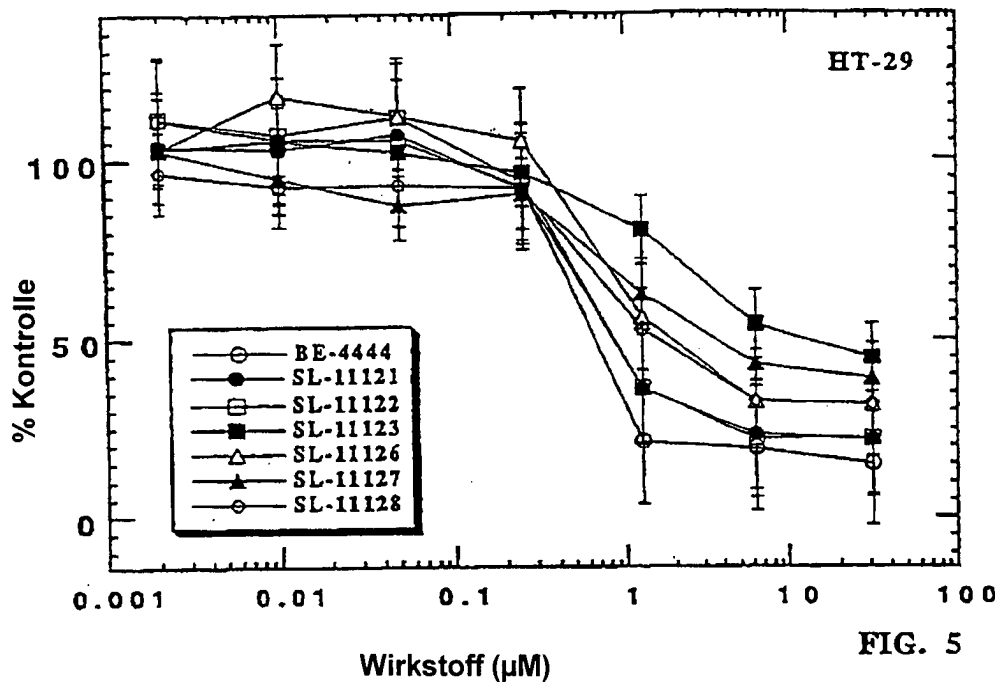
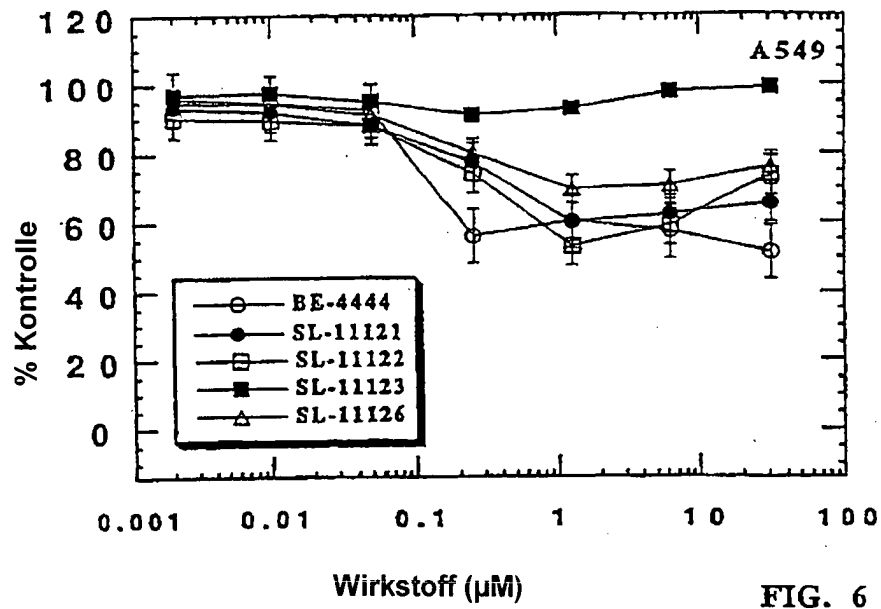


FIG. 4





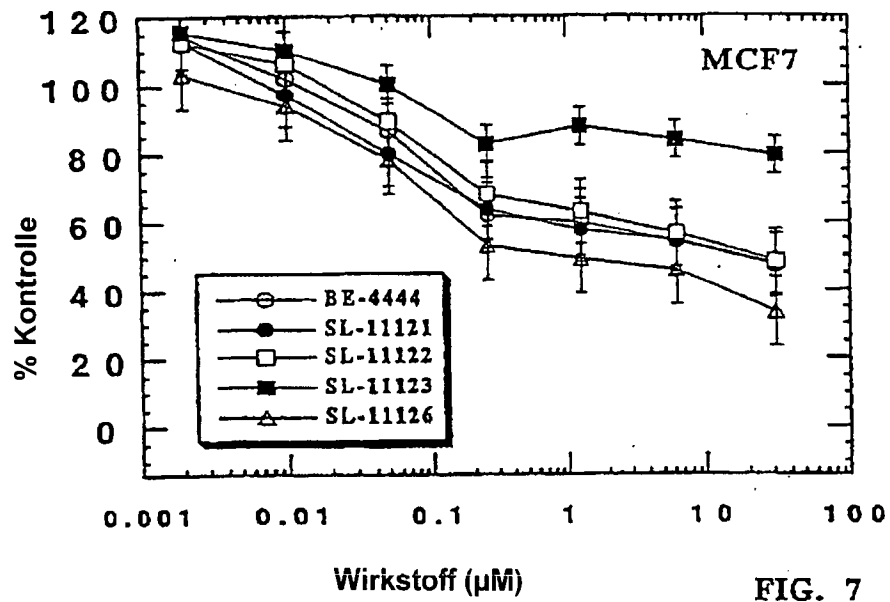


FIG. 7

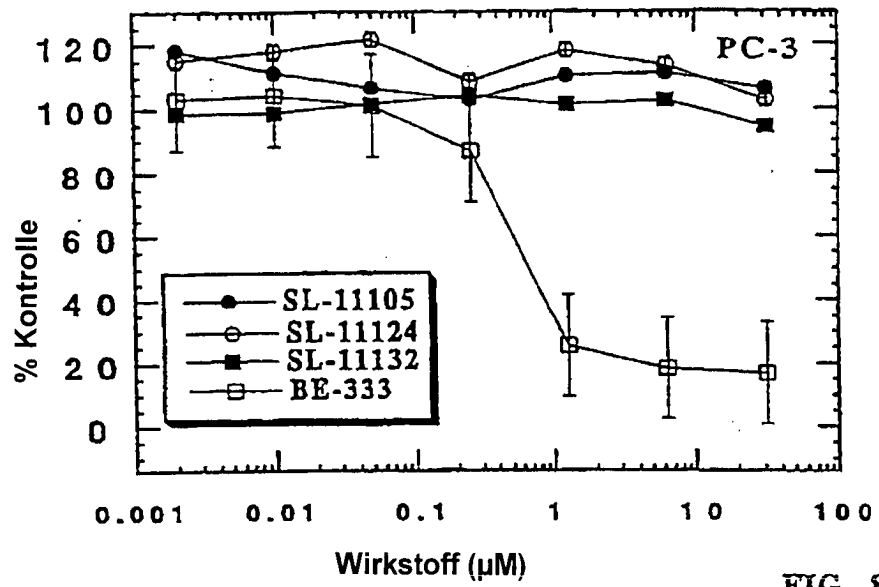


FIG. 8

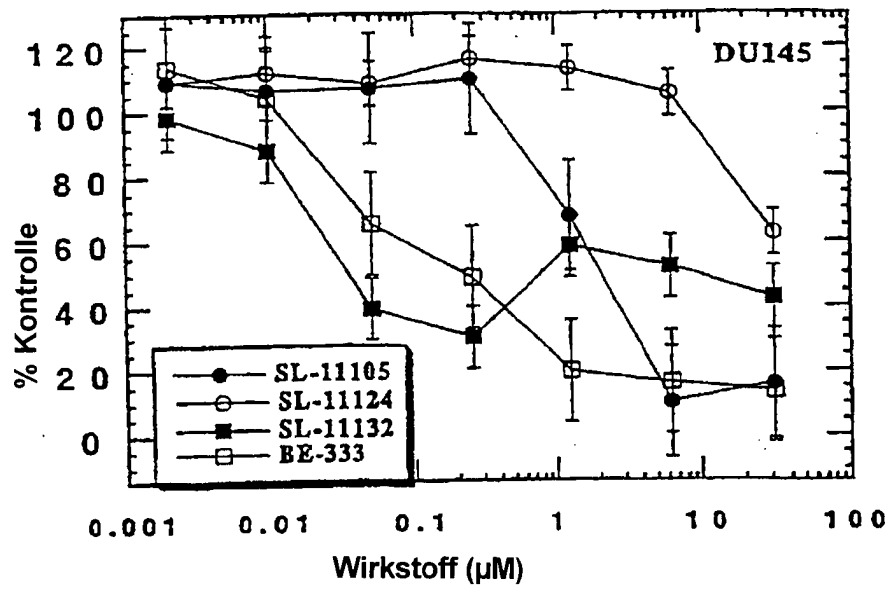


FIG. 9

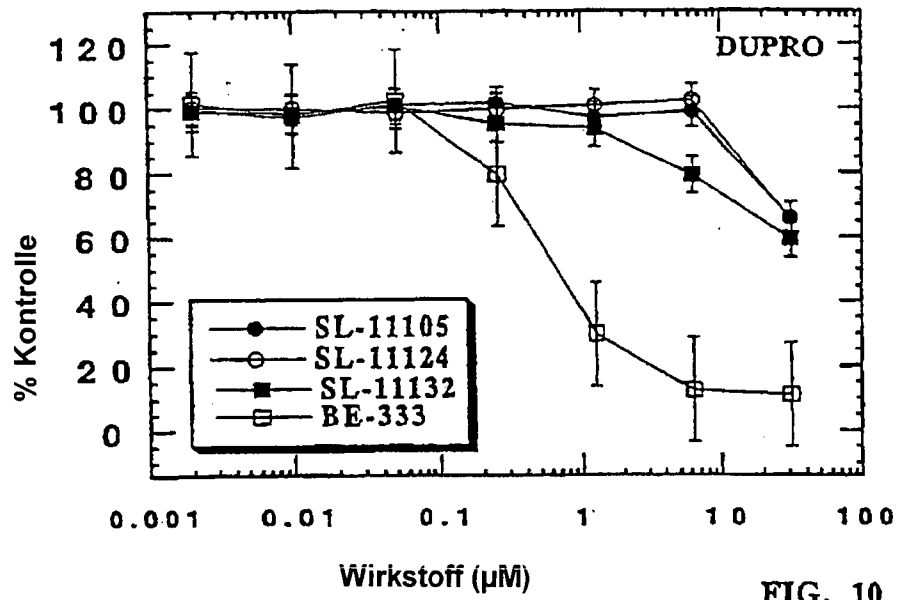


FIG. 10

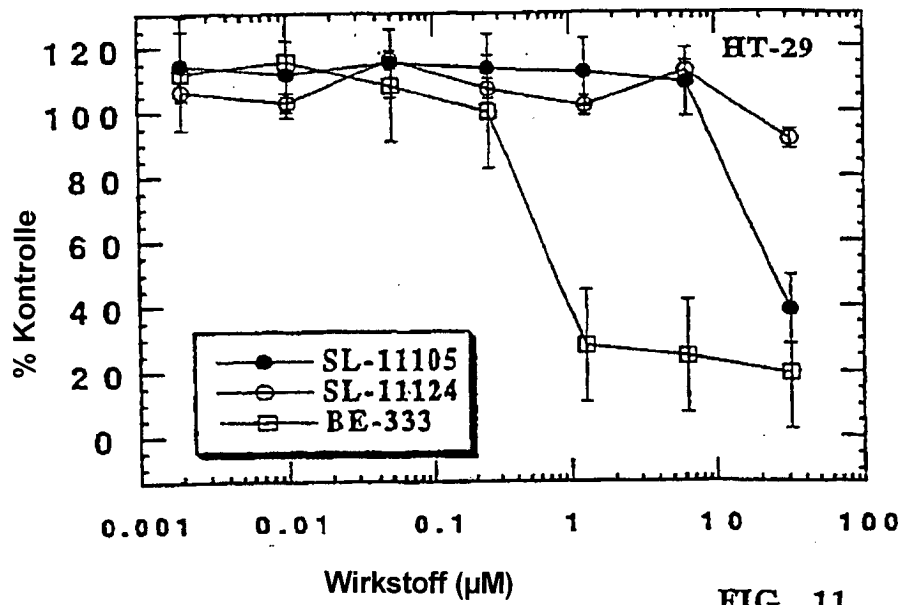


FIG. 11

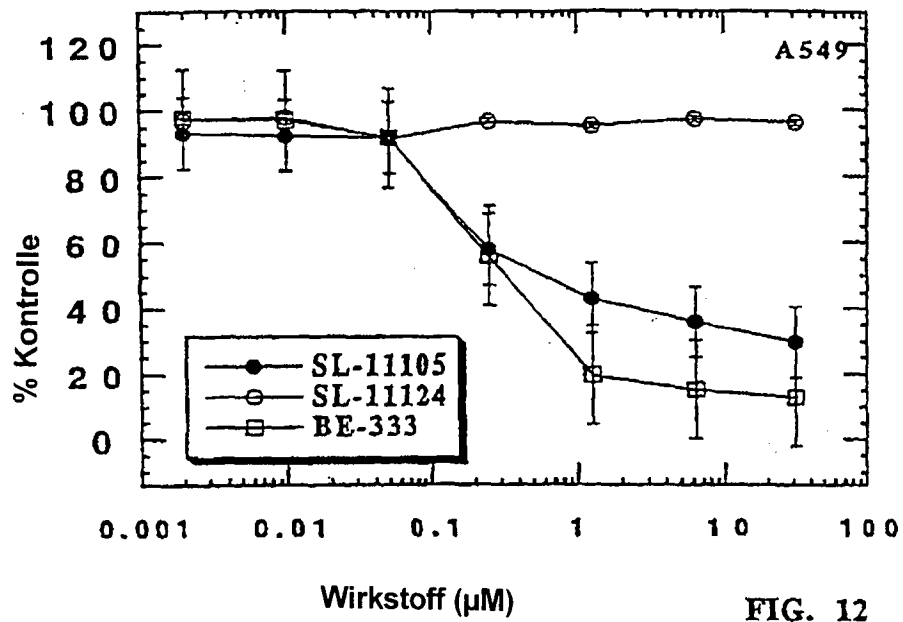


FIG. 12

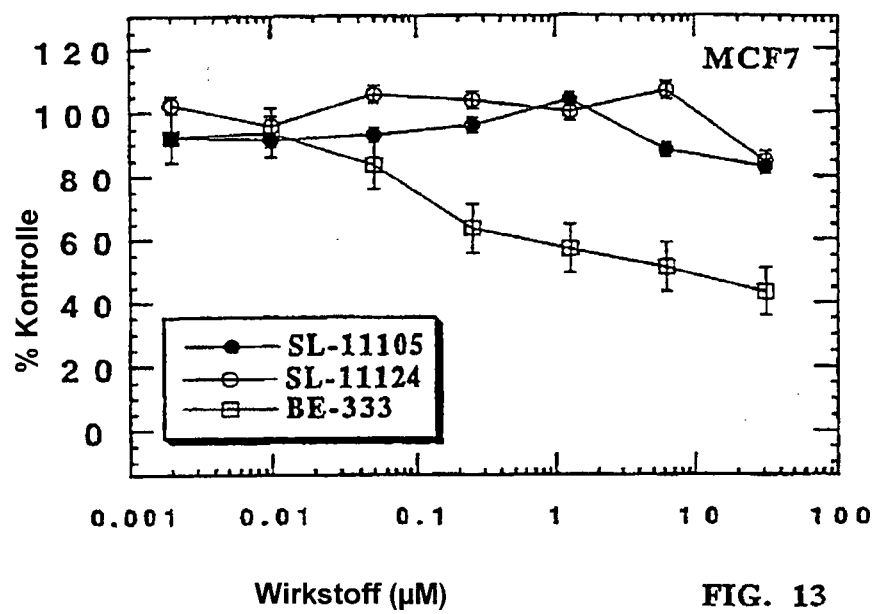


FIG. 13

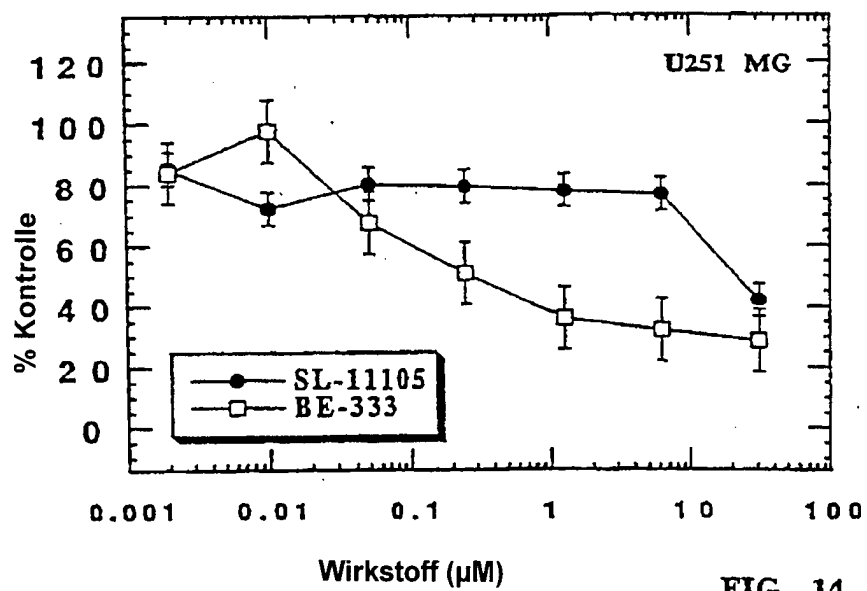


FIG. 14

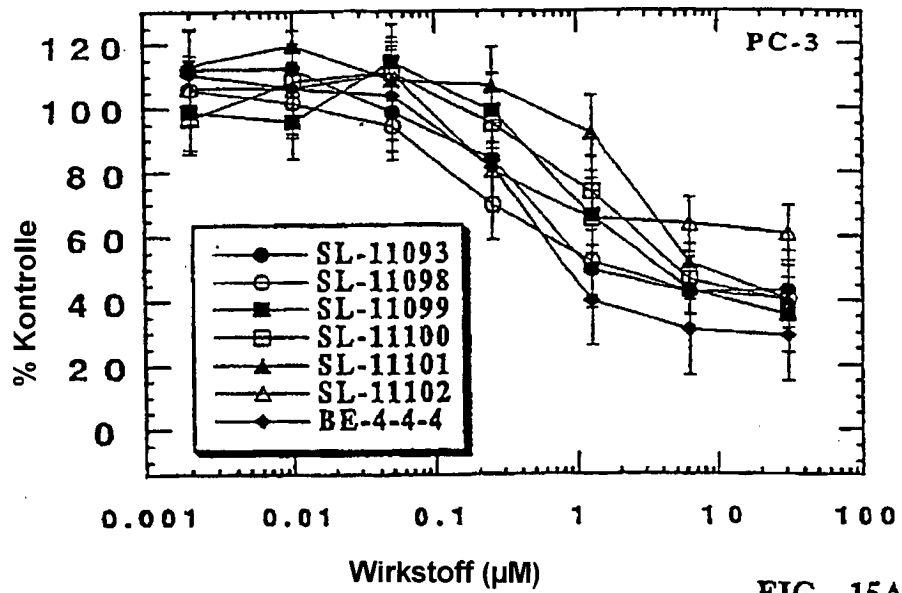
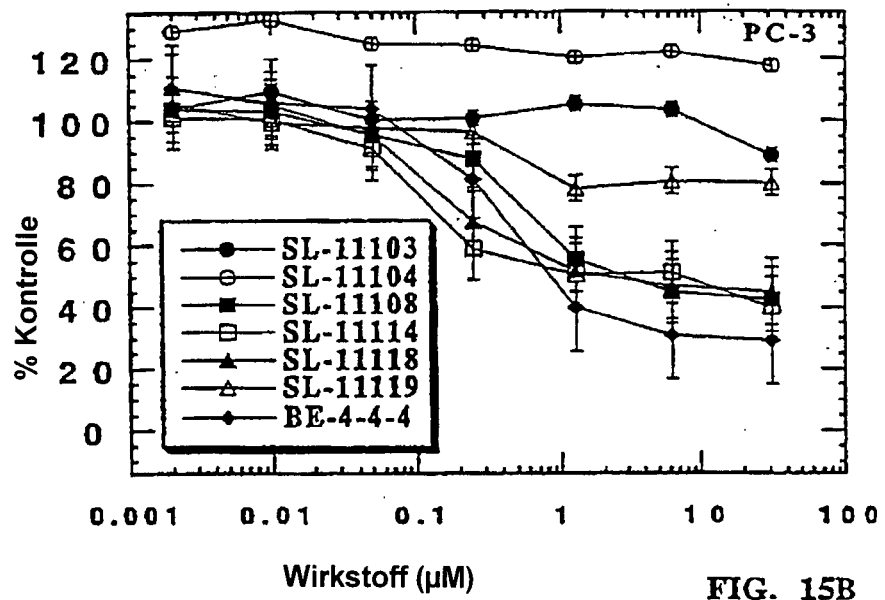


FIG. 15A



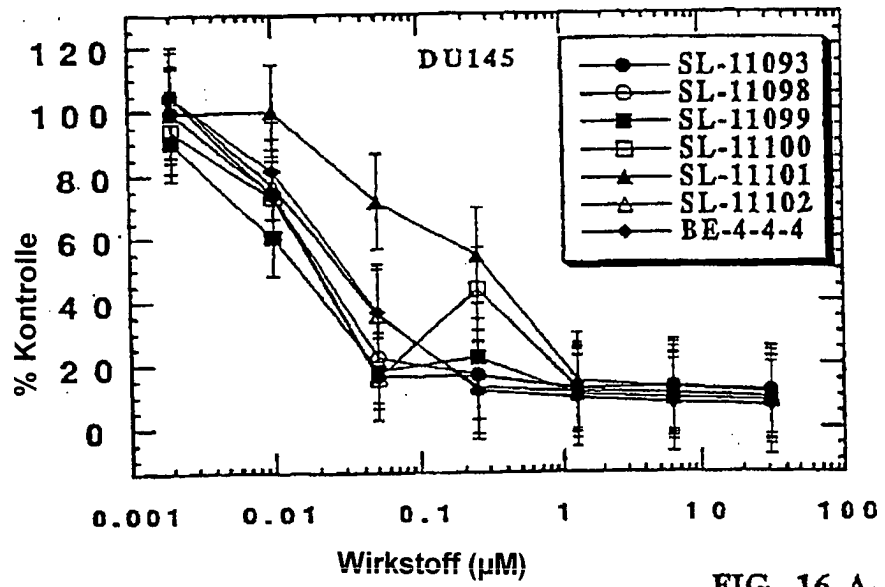


FIG. 16 A

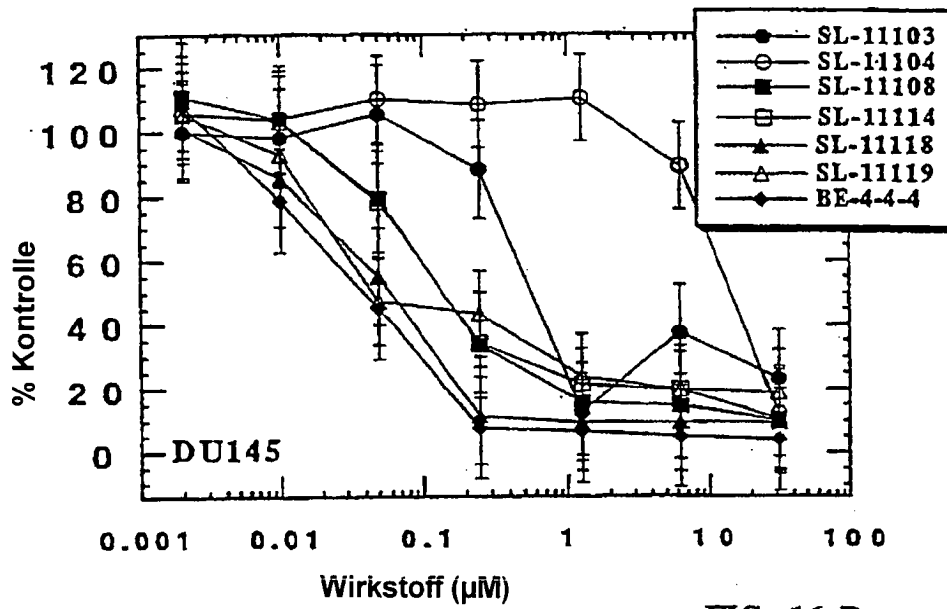
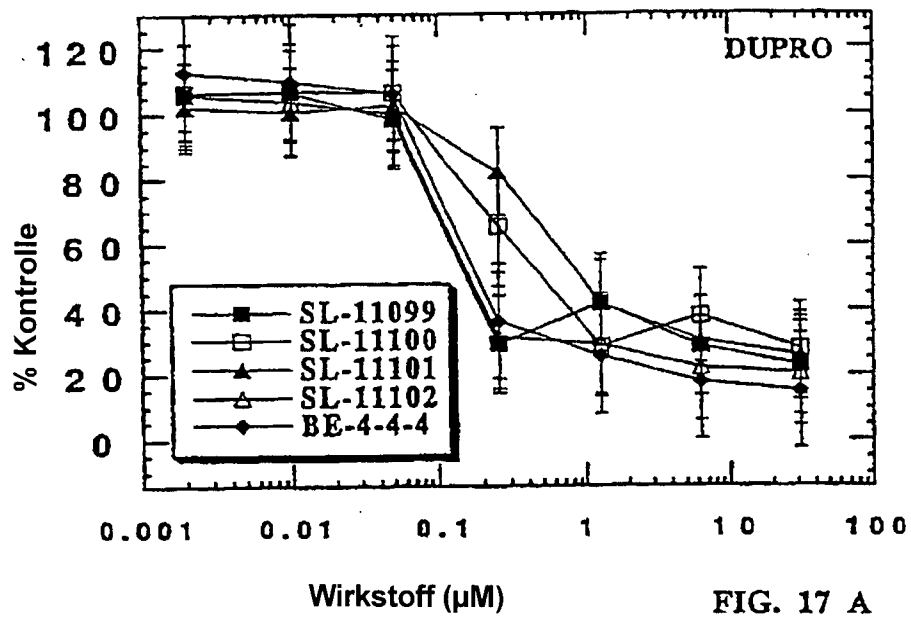


FIG. 16 B



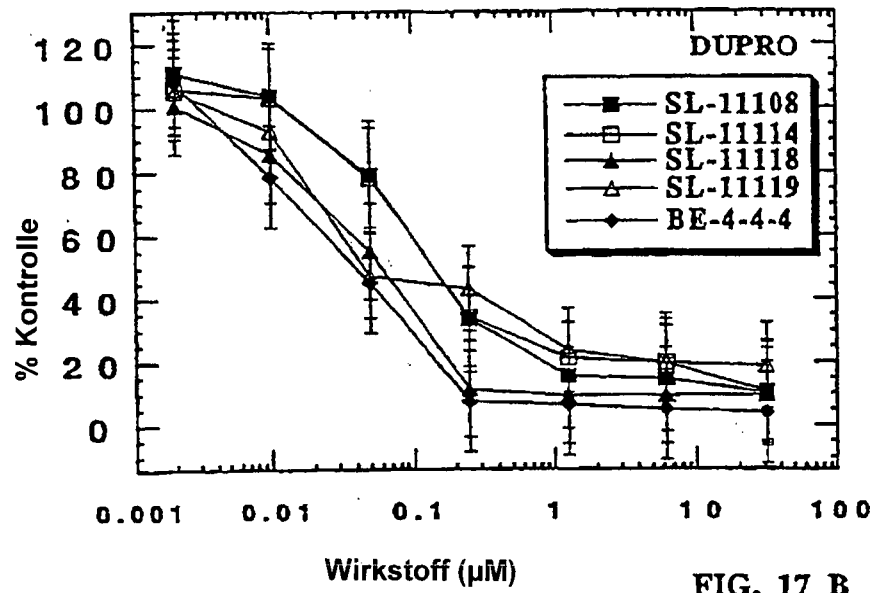


FIG. 17 B

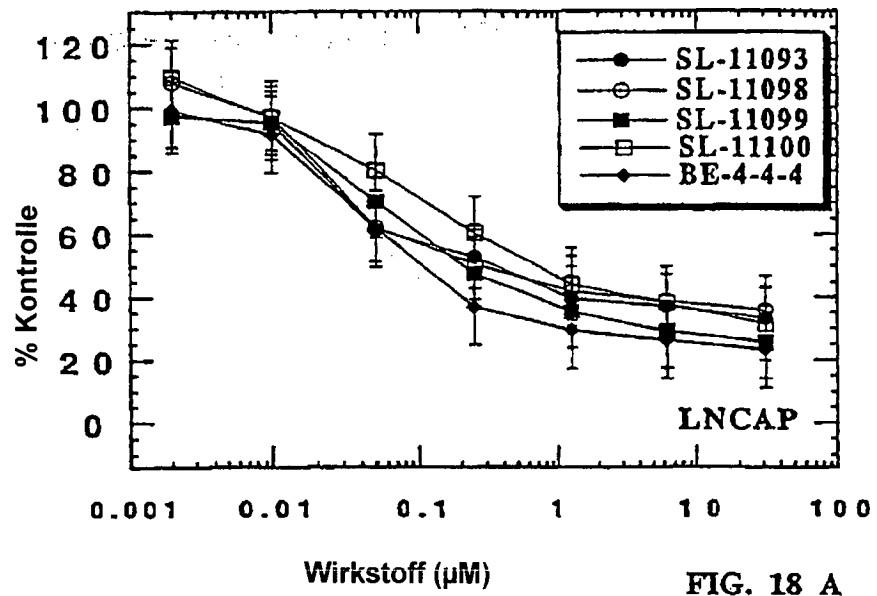
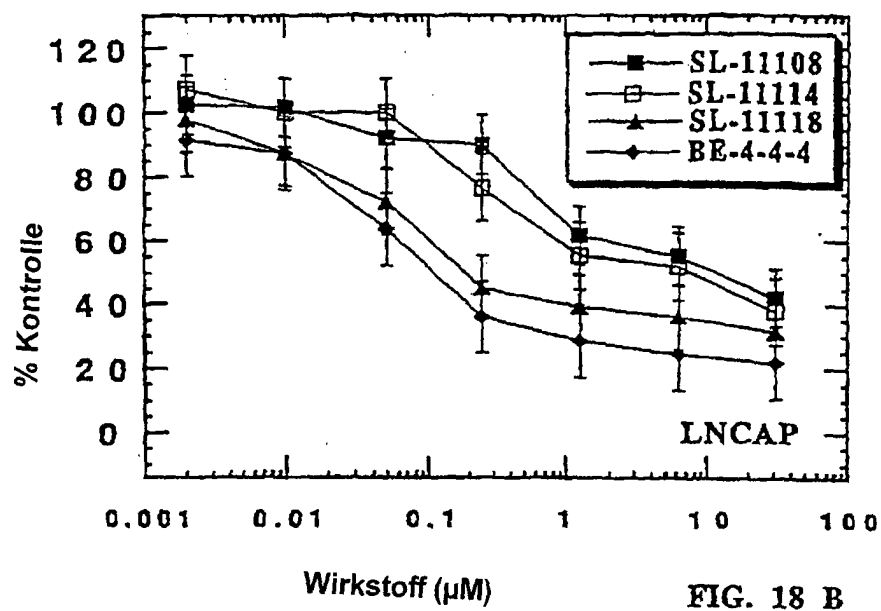
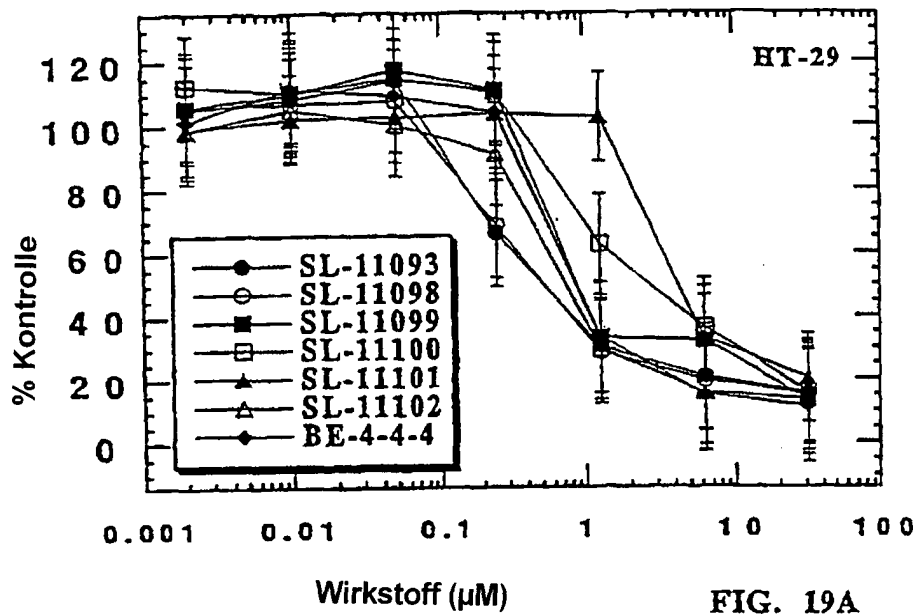
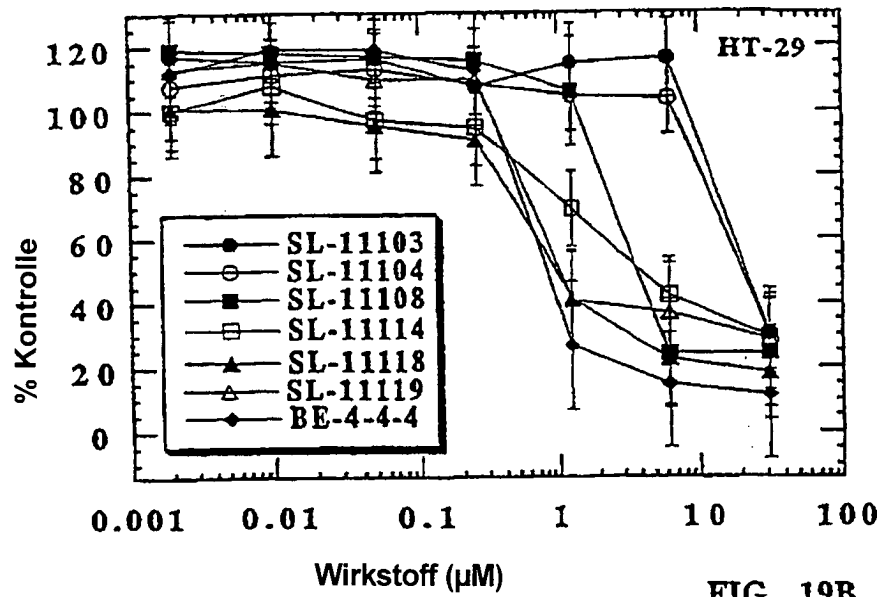
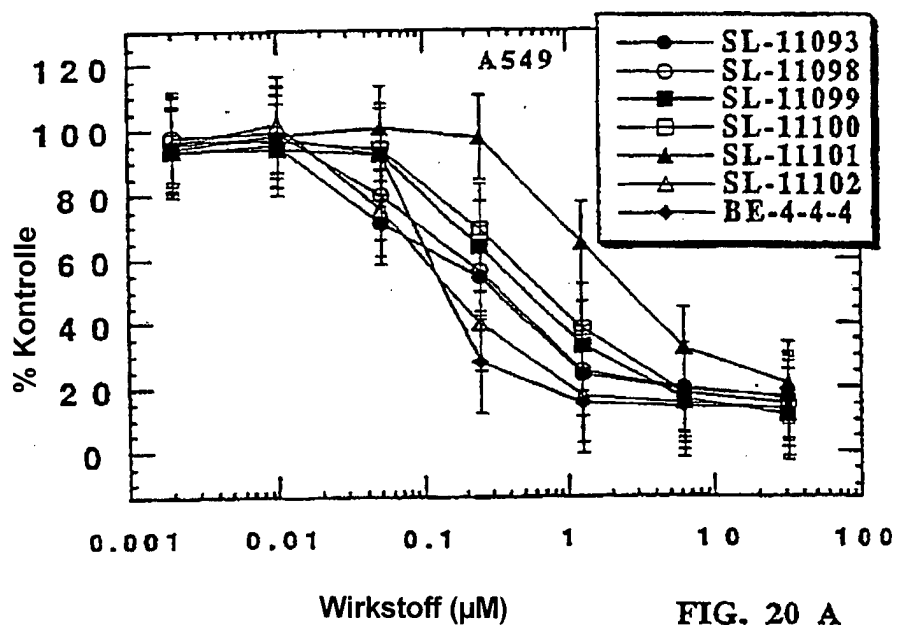


FIG. 18 A









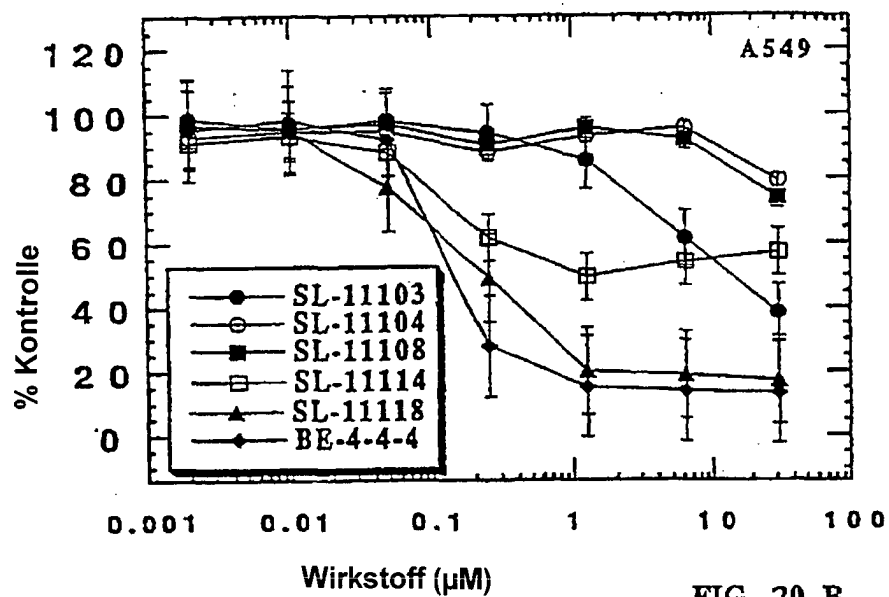


FIG. 20 B

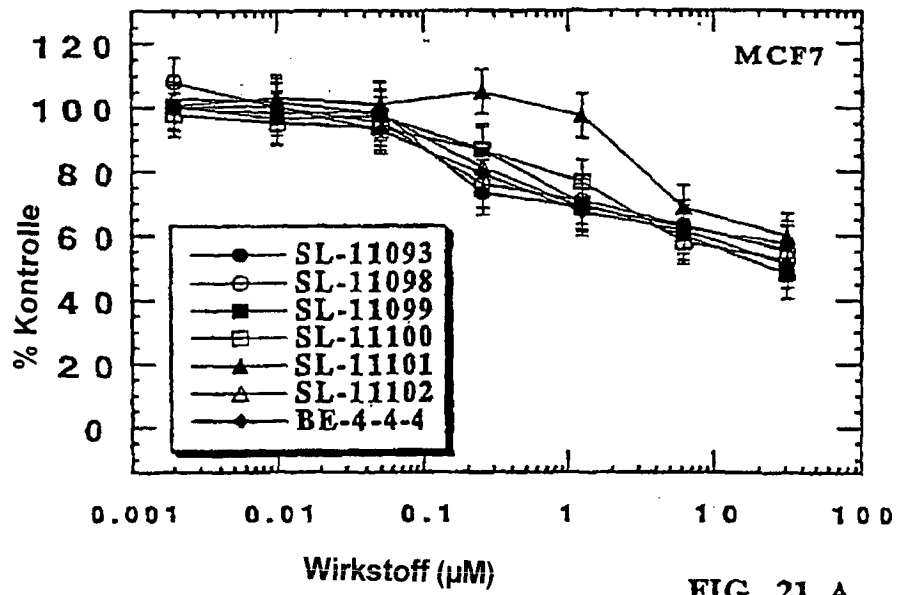
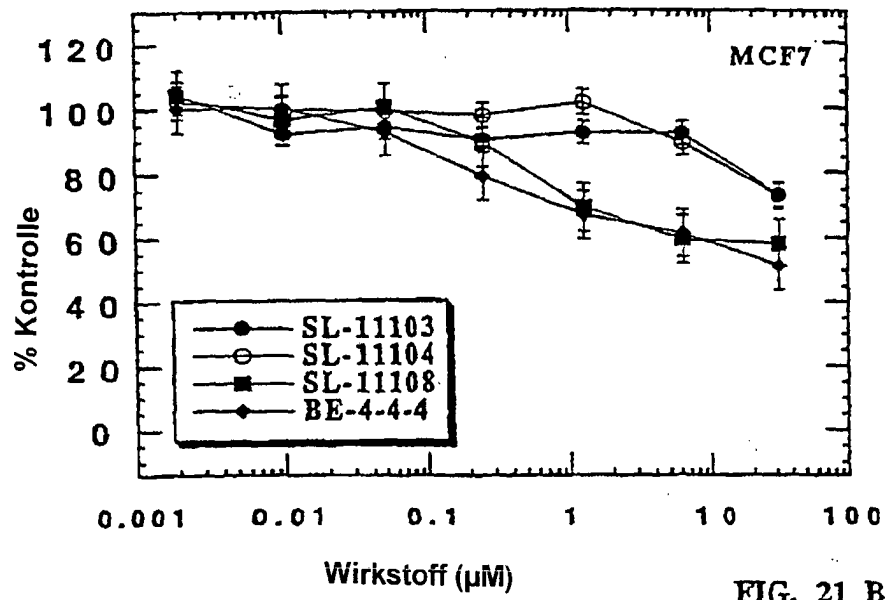


FIG. 21 A



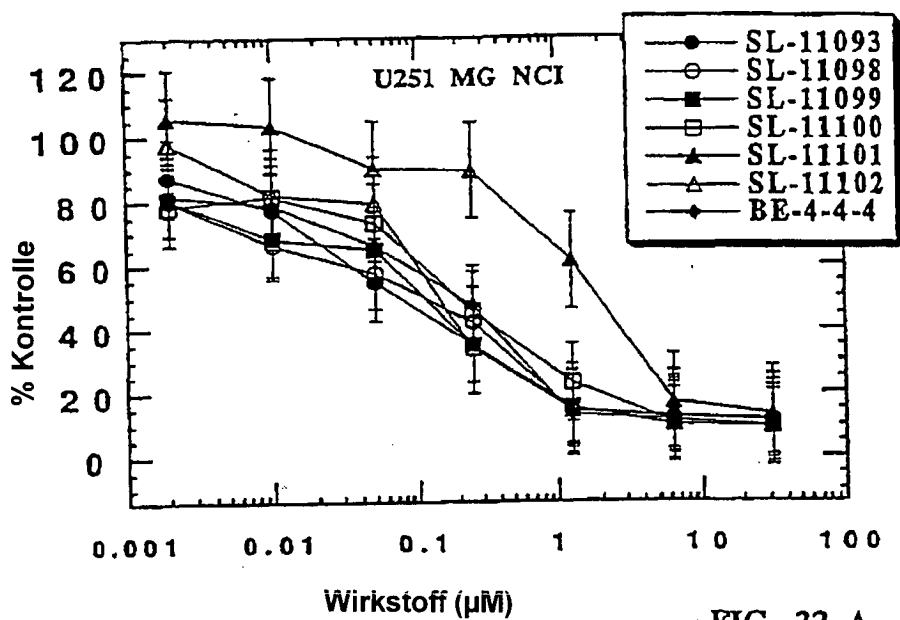


FIG. 22 A

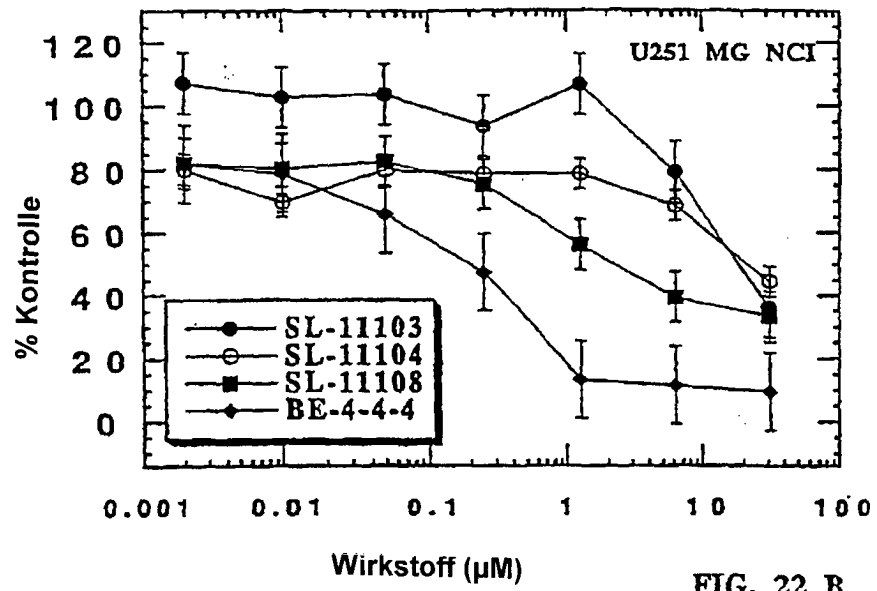


FIG. 22 B

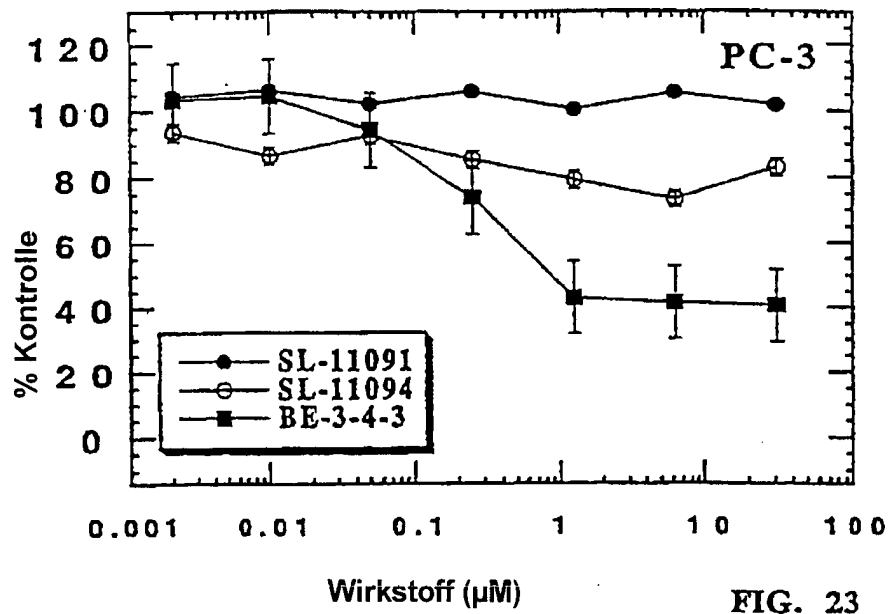


FIG. 23

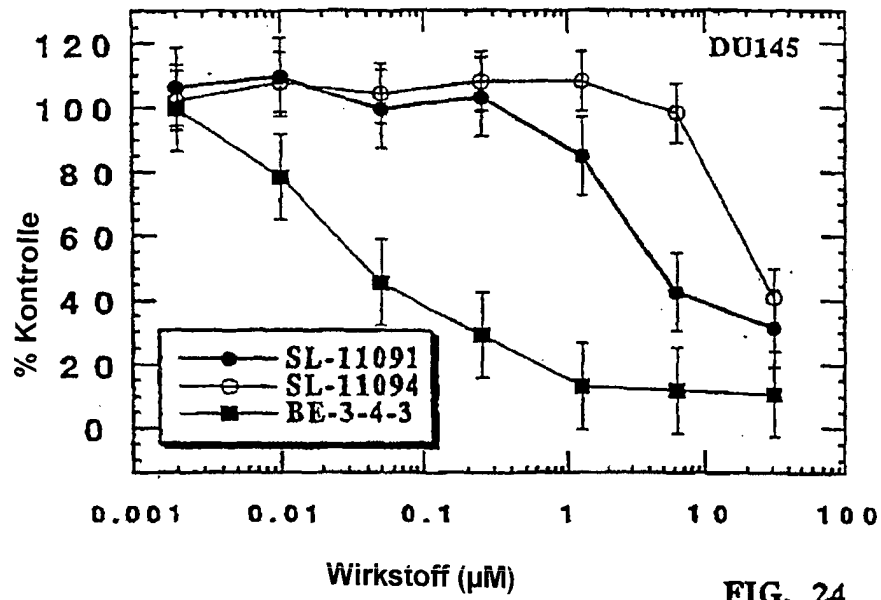


FIG. 24

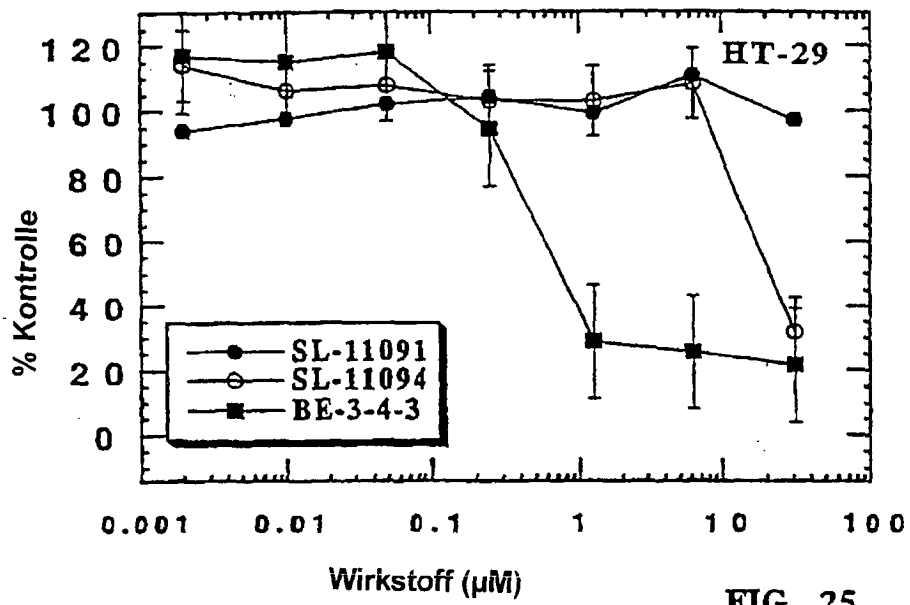


FIG. 25

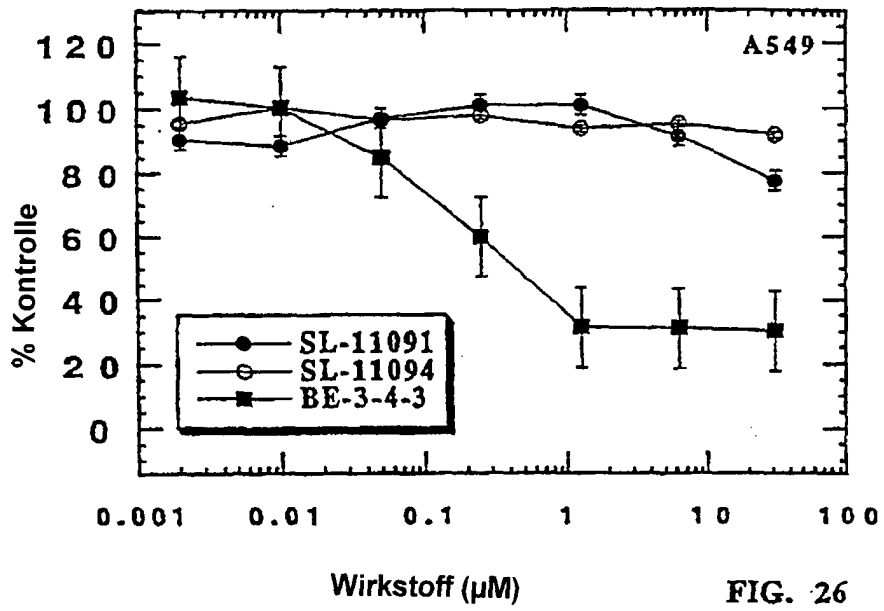


FIG. 26

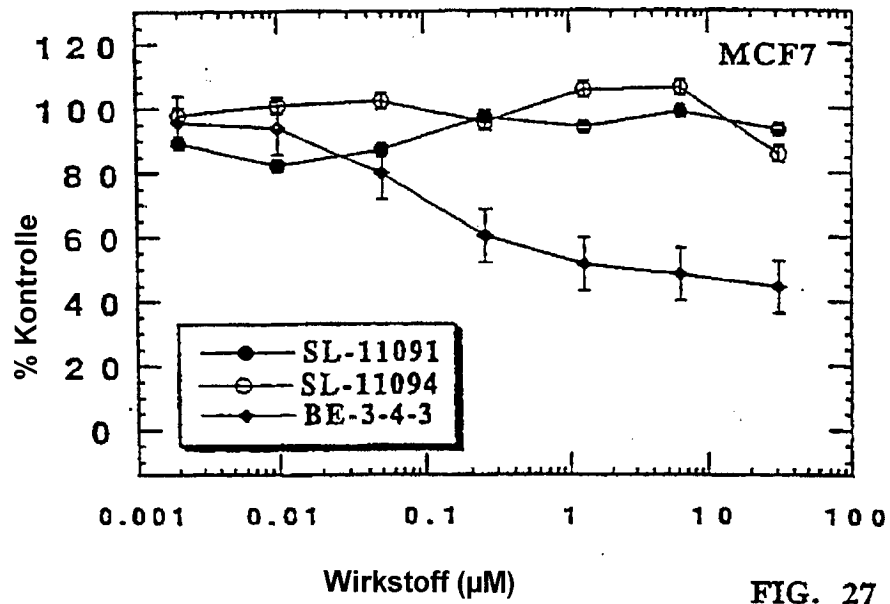


FIG. 27

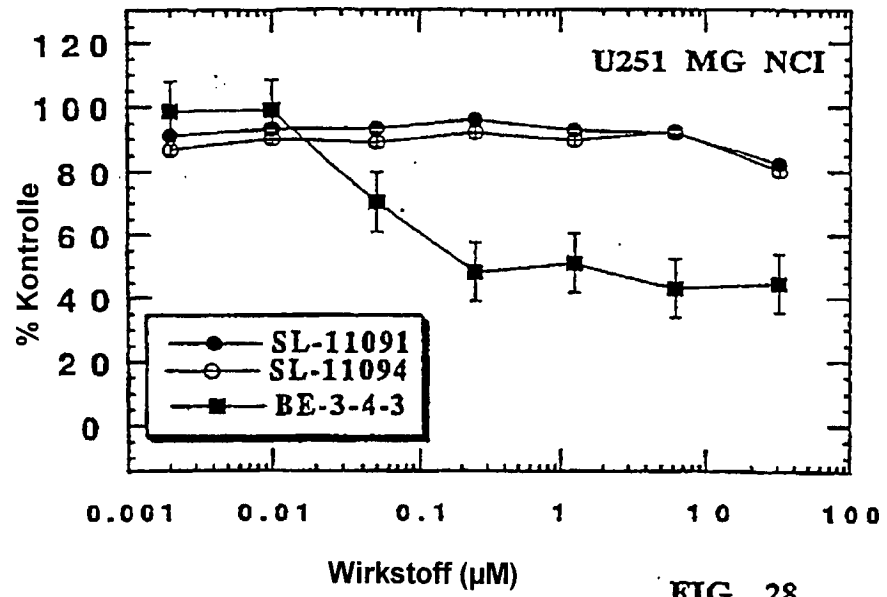


FIG. 28

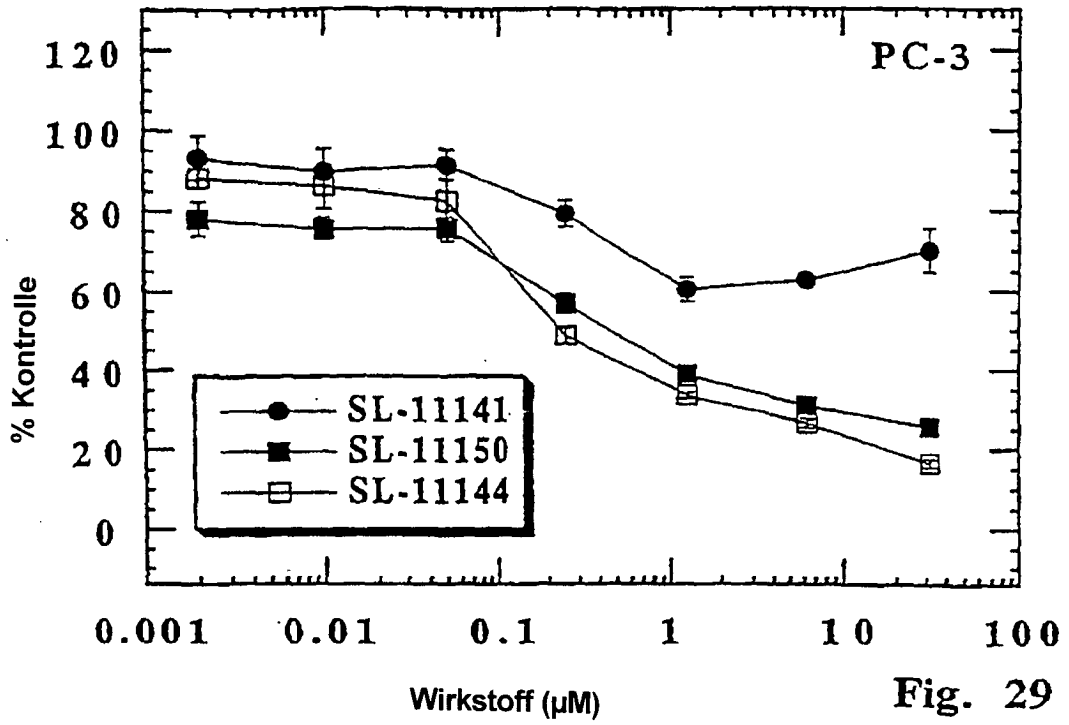


Fig. 29

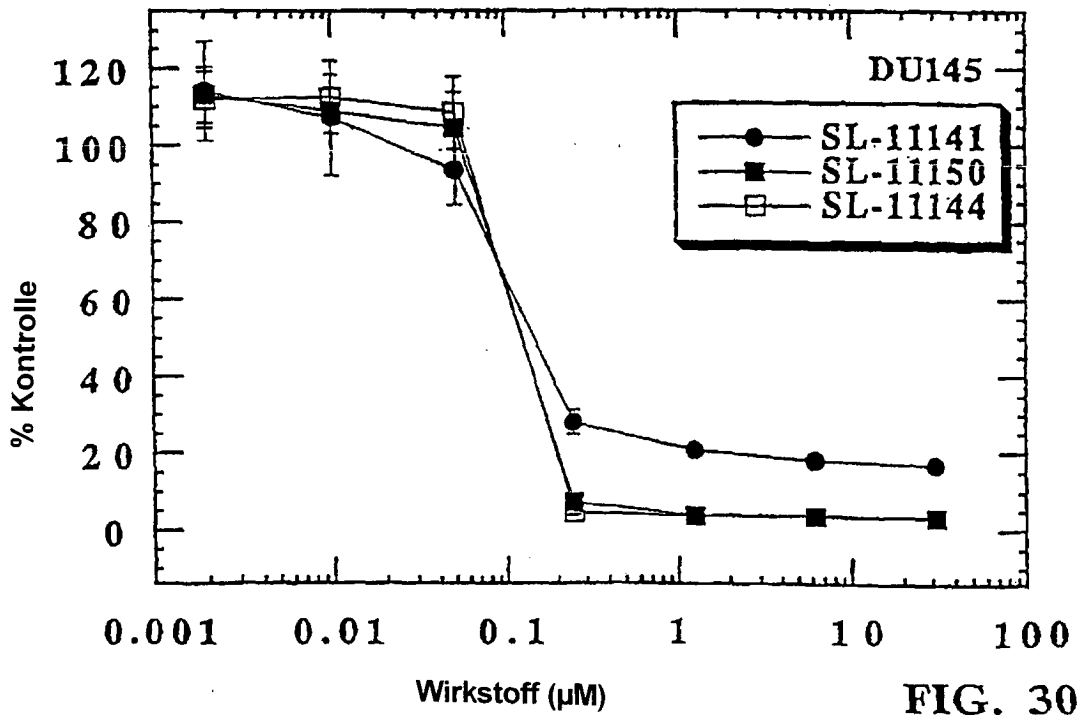
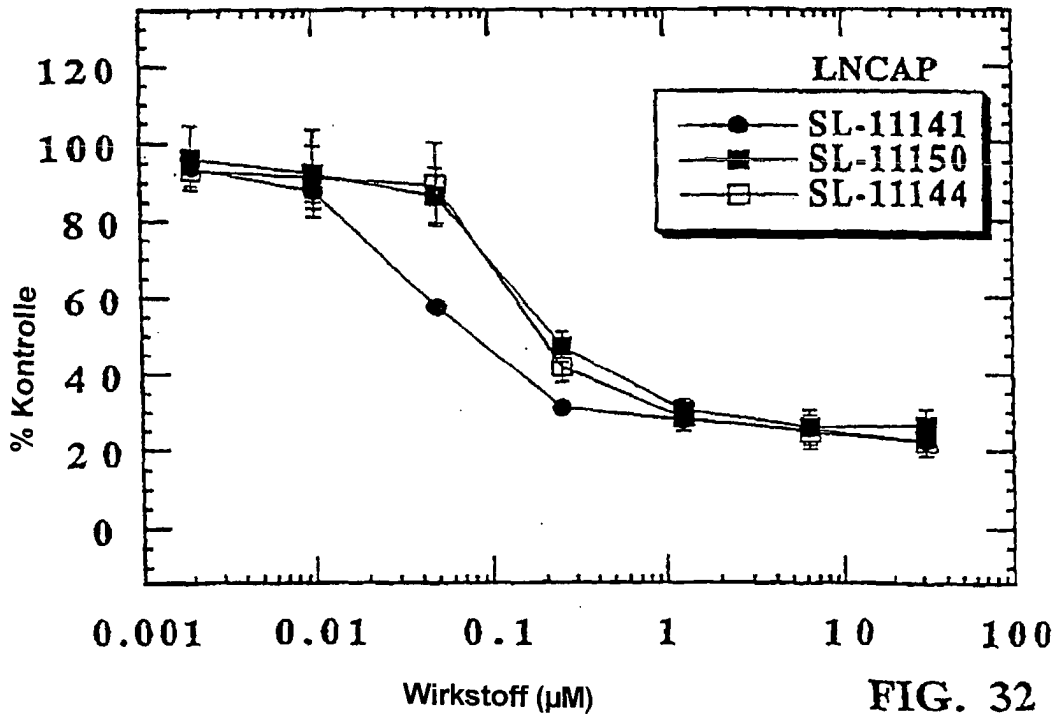
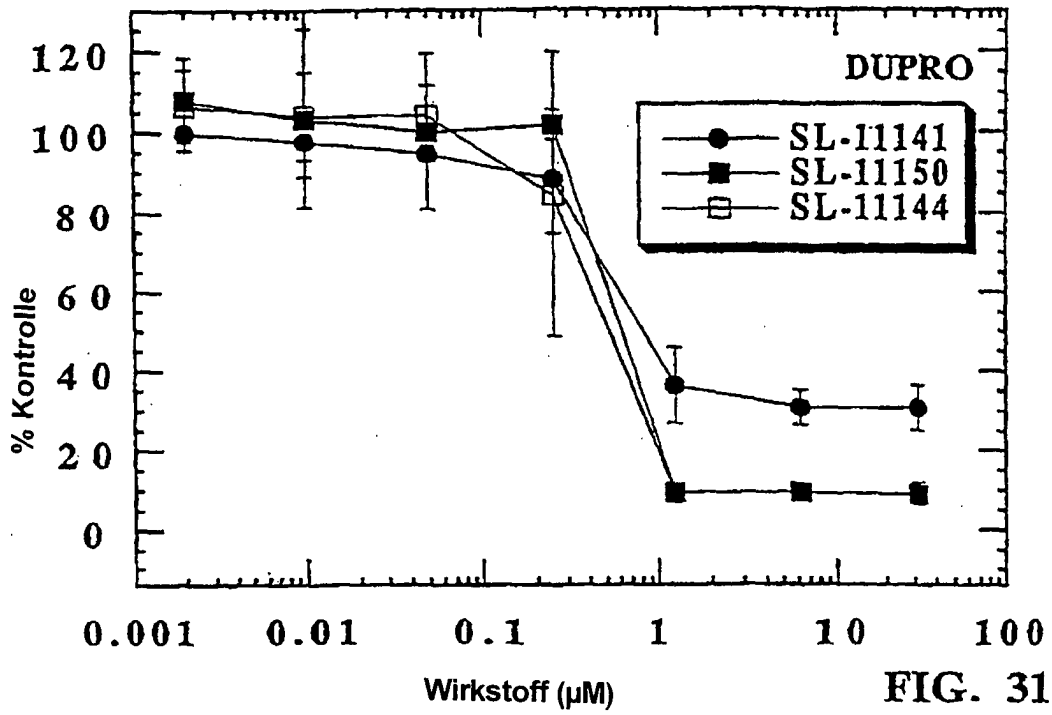
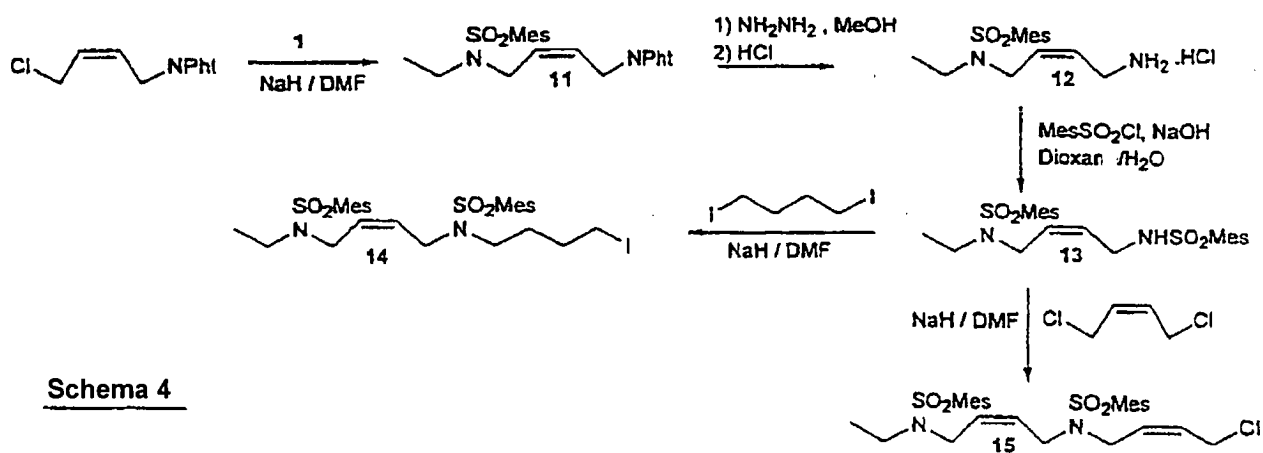
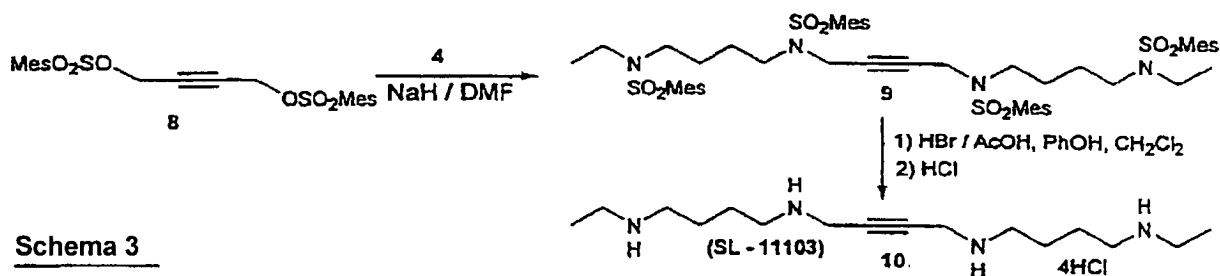
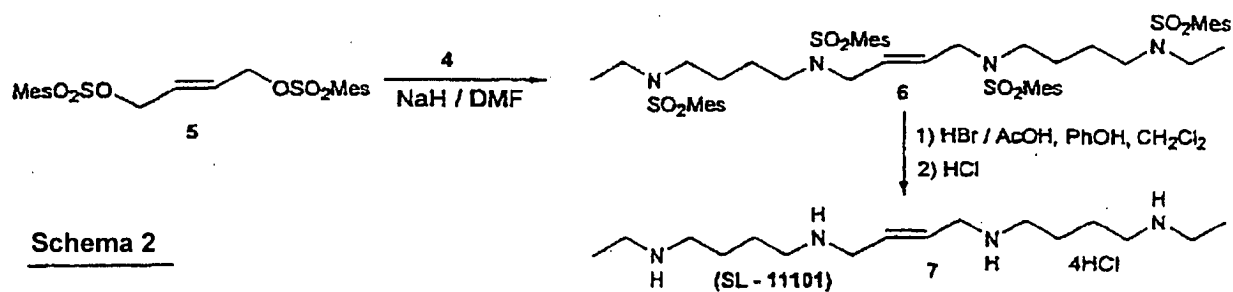
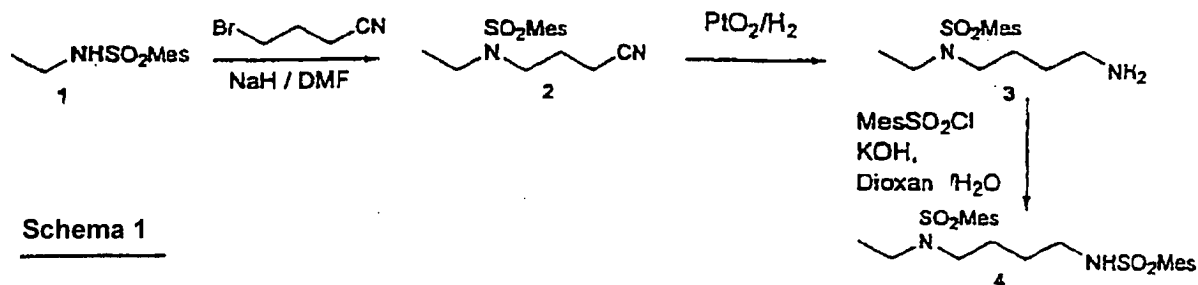


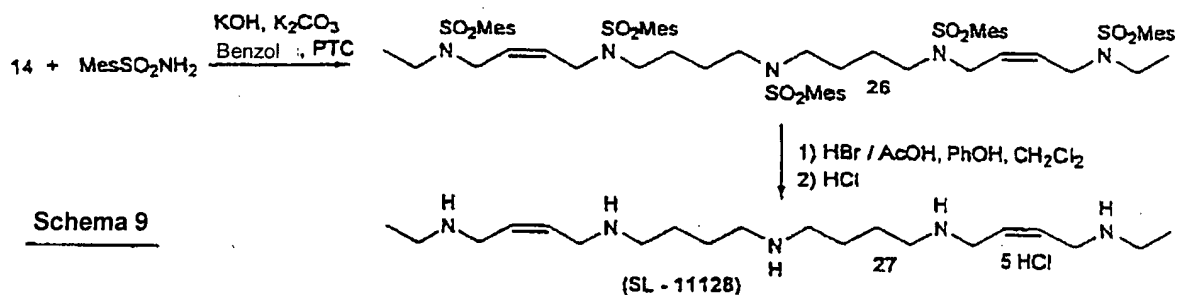
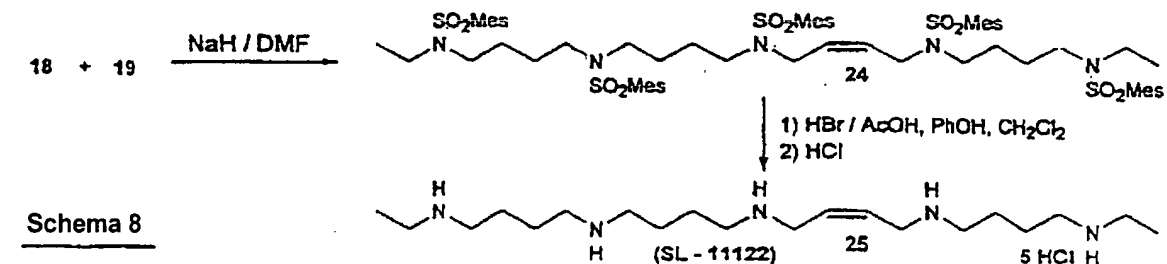
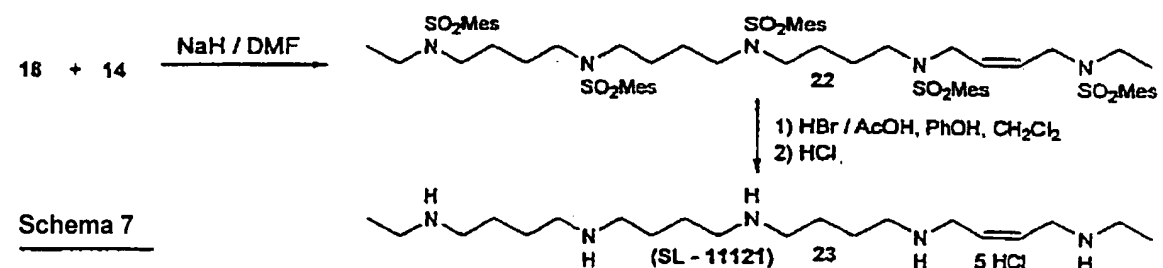
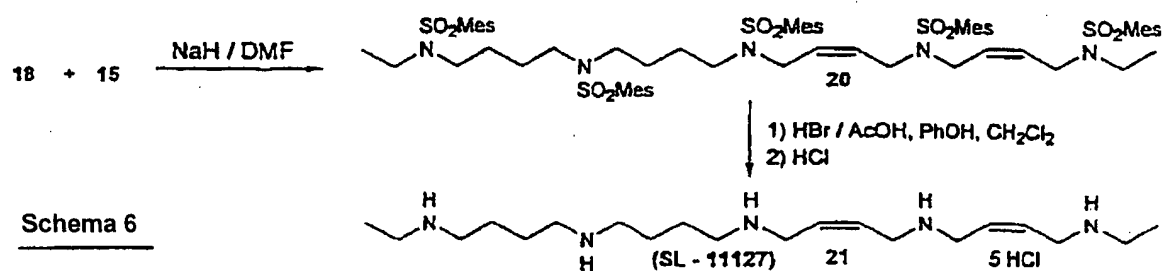
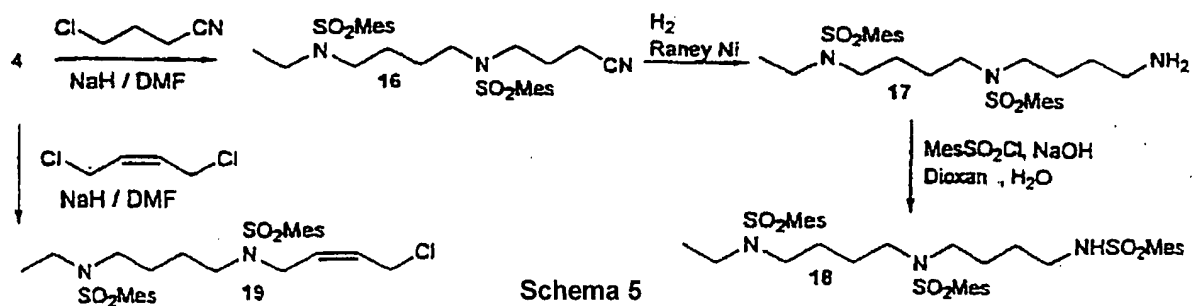
FIG. 30



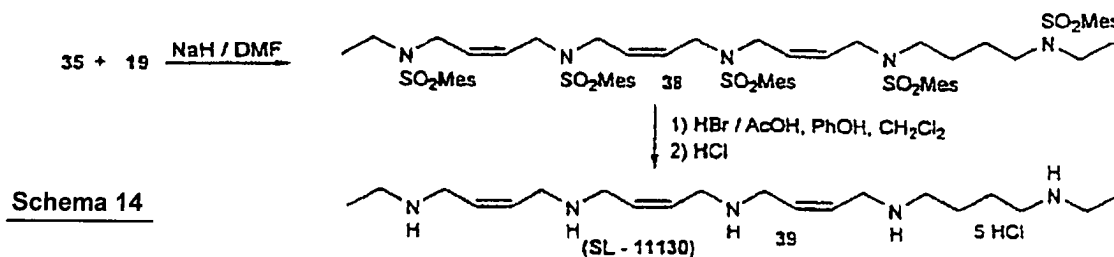
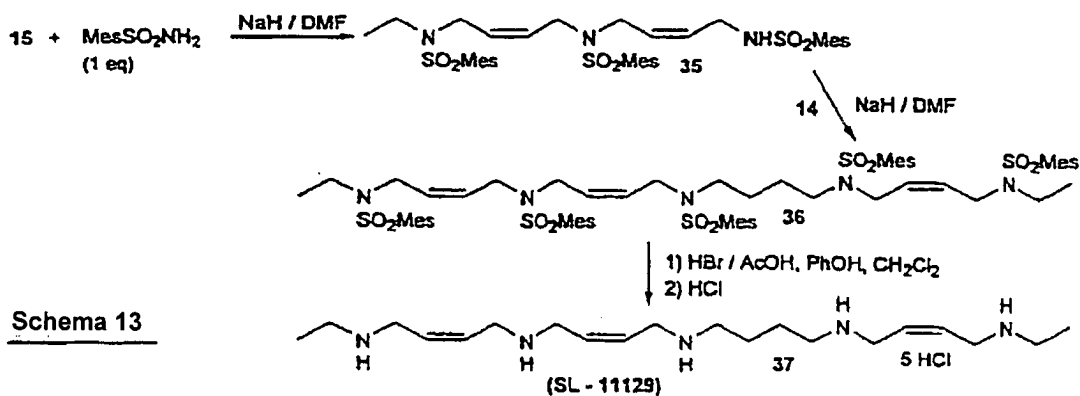
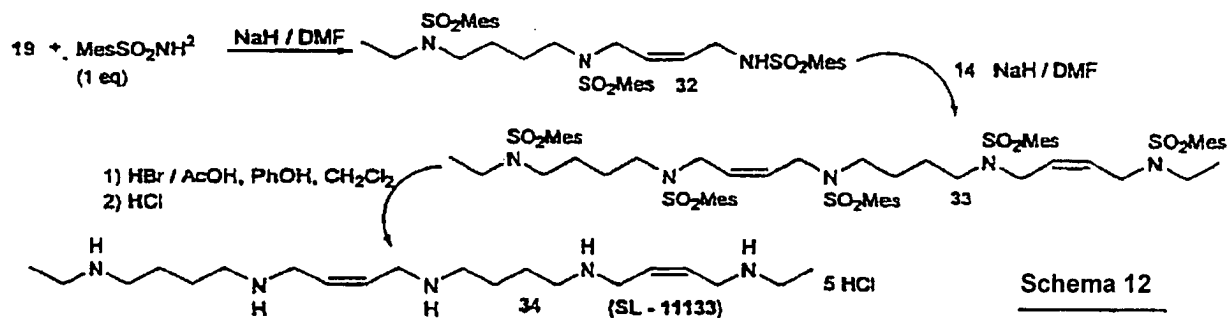
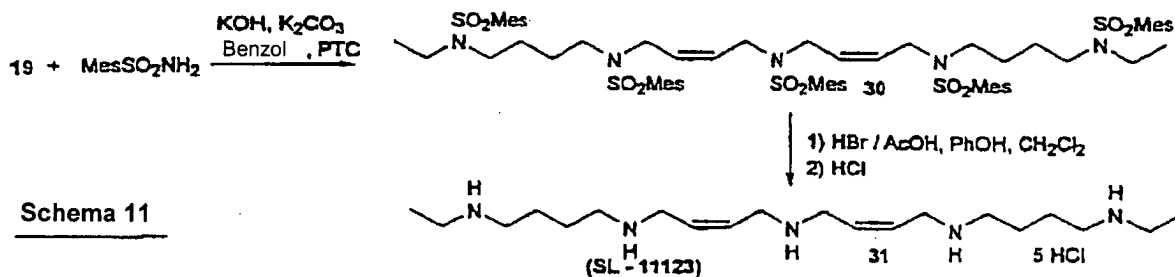
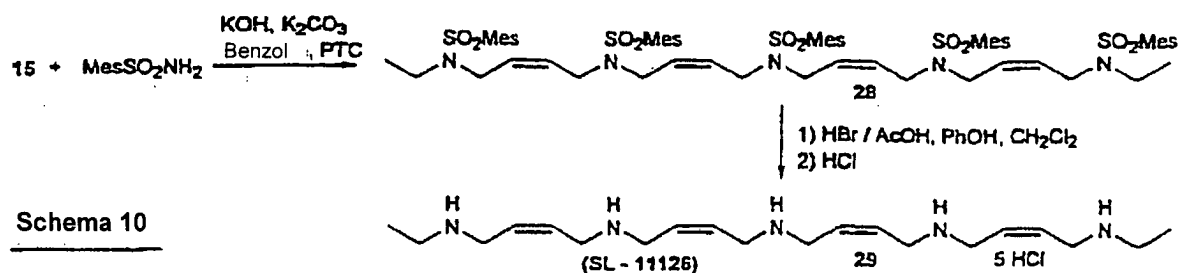
FIGUR 33



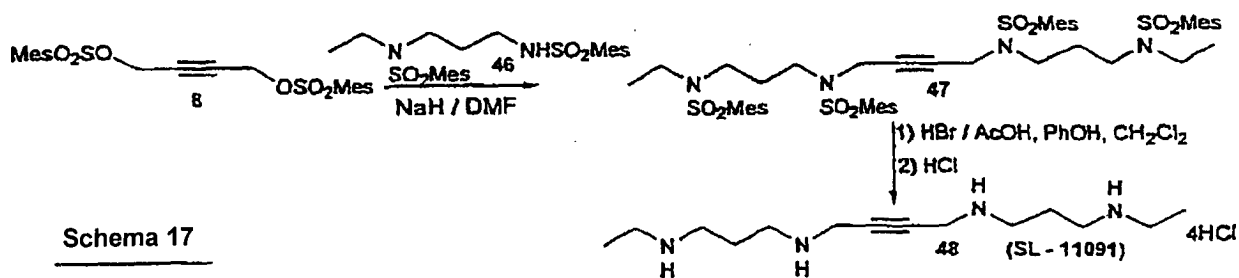
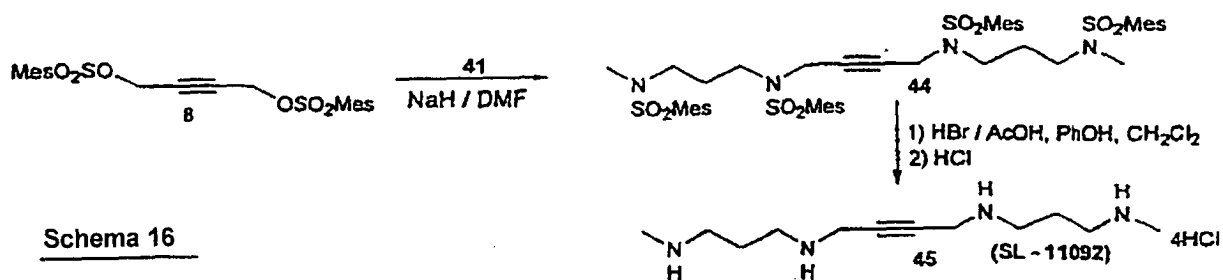
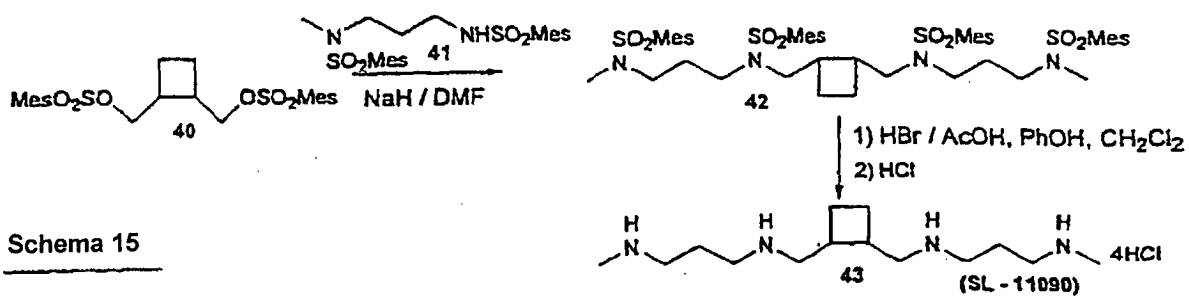
FIGUR 34



FIGUR 35



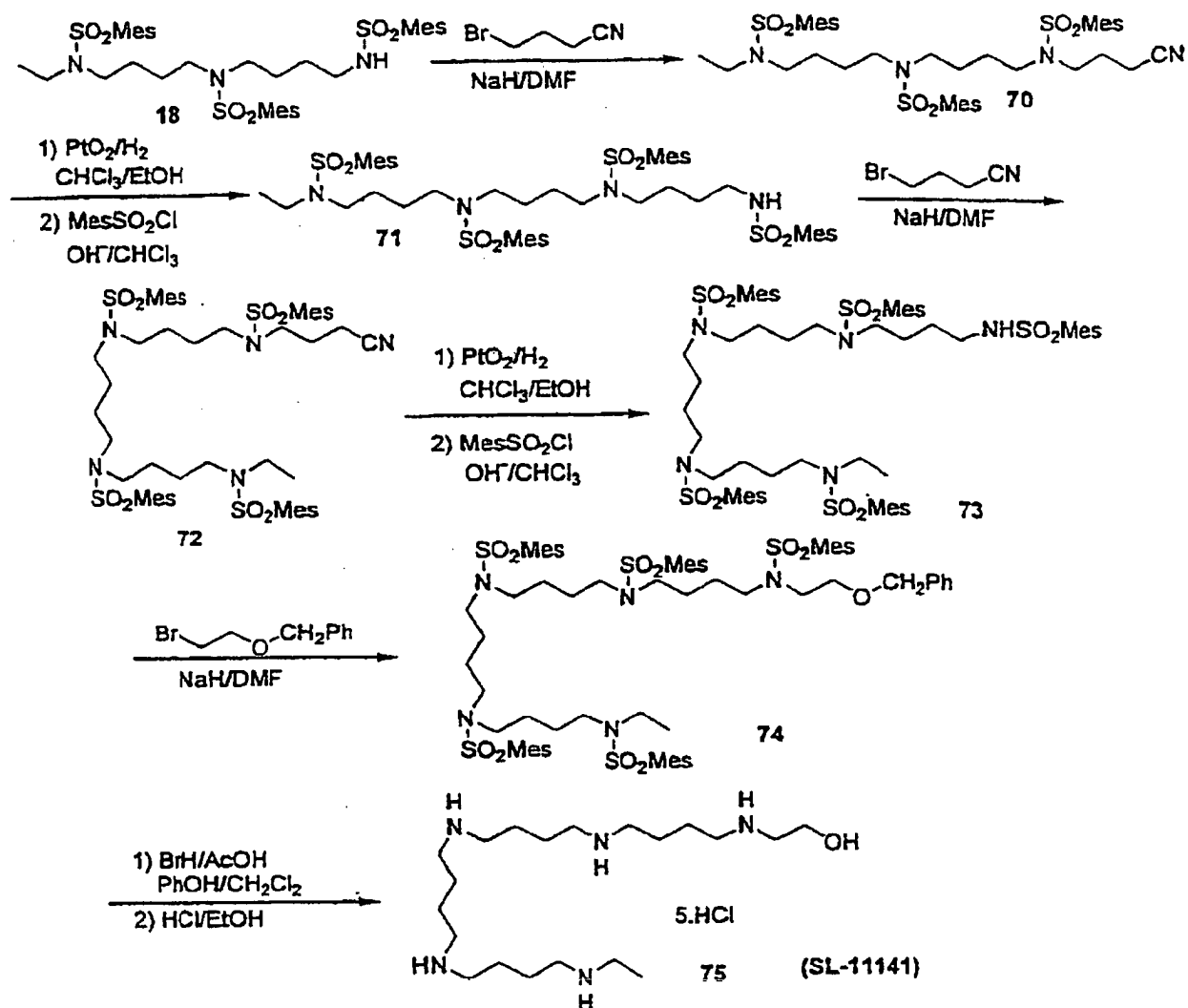
FIGUR 36





FIGUR 38

Schema 22



Schema 23

