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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000664 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 239/54, 295/02, 401/12, 403/12, 405/12, A61K 31/505, A61P 31/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06311

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Juni 2002 (10.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 30 148.0 22. Juni 2001 (22.06.2001) DE
101 62 744.0 20. Dezember 2001 (20.12.2001) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **FLUBACHER, Dietmar** [DE/DE]; Schongauer Weg 57, 79110 Freiburg (DE). **EHLERT, Kerstin** [DE/DE]; Pahlkestr. 5, 42115 Wuppertal (DE). **KUHL, Alexander** [DE/DE]; Im Langen Lohe 32, 58093 Hagen (DE). **SVENSTRUP, Niels** [DK/DE]; Laurentiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE). **BAUSER, Marcus** [DE/DE]; Heinrich-Bammel-Weg 40, 42327 Wuppertal (DE). **KELDENICH, Jörg** [DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). **OTTENEDER, Michael** [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

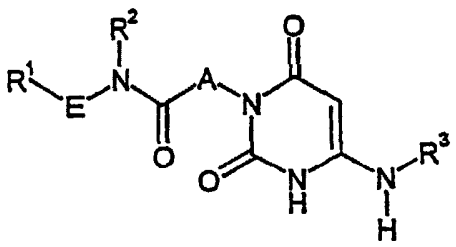
Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: URACIL DERIVATIVES AND THE USE THEREOF FOR TREATING BACTERIAL DISEASES

(54) Bezeichnung: URACILDERIVATIVE UND IHRE VERWENDUNG BEI DER BEHANDLUNG BAKTERIELLER ERKRANKUNGEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to uracils, methods for the production thereof, pharmaceutical compositions containing said uracils, and the use of the same for treating diseases affecting humans or animals. The inventive compounds are of general formula (I).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Uracile, Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassen pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

WO 03/000664 A1

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

URACILDERIVATIVE UND IHRE VERWENDUNG BEI DER BEHANDLUNG BAKTERIELLER ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft Uracile, Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassen pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren.

Gram-positive Eubakterien enthalten drei unterschiedliche DNA-Polymerase-Exo-Nucleasen, die als Pol 1, Pol 2 und Pol 3 bezeichnet werden. Pol 3 ist ein Enzym, welches für die replikative Synthese der DNA notwendig ist.

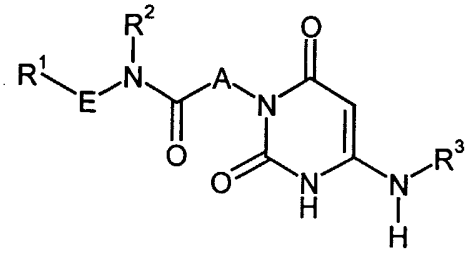
WO 01/29010 beschreibt 3-Aminocarbonyl-substituierte Phenylaminouracile.
WO 96/06614 beschreibt 3-Alkyliden-substituierte Uracile.
WO 00/71523 beschreibt 3-Alkanoyloxyalkyluracile.
WO 00/20556 beschreibt Uracile mit Zink-Finger-aktiver Einheit als antibakterielle Verbindungen.
In *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2035, *Antimicro. Agents and Chemotherapy*, **1999**, *43*, 1982 und *Antimicro. Agents and Chemotherapy*, **2000**, *44*, 2217 sind Phenylaminouracile als antibakterielle Verbindungen beschrieben.

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

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

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Derivate dieser Verbindungsklasse, worin das Amid durch Alkandiyl-substituierte Amide ersetzt wird, antibakteriell hochwirksam sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 für C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxy, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonylamino, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylamino-sulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, $-OCH_2CH_2OH$ oder $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ steht,

wobei R^1 gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten R^{1-1},

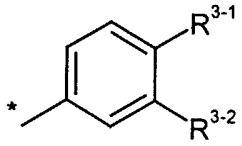
wobei die Substituenten R^{1-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl und Heteroarylaminosulfonyl,

R^2 für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonylamino, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, $-OCH_2CH_2OH$ oder $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ steht,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkoxycarbonylamino, Alkylaminosulfonyl, Dialkylaminosulfonyl, Cycloalkylaminosulfonyl, Dicycloalkylaminosulfonyl, Arylaminosulfonyl und Heteroarylaminosulfonyl gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten R^{2-1},

wobei die Substituenten R^{2-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl und Heteroarylaminosulfonyl,

R^3 für einen Substituenten der folgenden Formel steht,



wobei

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl und Halogen, oder

R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen C_3-C_6-Cycloalkyl- oder Heterocyclyl-Ring, der gegebenenfalls mit bis zu 3 Halogen substituiert ist,

A für eine C_1-C_6-Alkandiylkette steht, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält und in der gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom durch ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom ersetzt ist, wobei sich sowohl zwischen dem Heteroatom in A und dem Stickstoffatom im Uracilring mindestens 2 Kohlenstoffatome befinden müssen, und wobei sich dem Heteroatom in A und dem Carbonylkohlenstoffatom, welches zu A benachbart ist, mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

und die gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Acylamino, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

E für eine C_1-C_6-Alkandiylkette steht, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält und die gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Acylamino, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Hydrate.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

worin

R^1 C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonylamino, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, -OCH_2CH_2OH, -$N(CH_3)CH_2CH_2OH$,

wobei R^1 gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten R^{1-1},

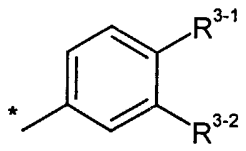
wobei R^{1-1} ausgewählt wird aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl oder Heteroarylaminosulfonyl

R^2 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonylamino, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, -OCH_2CH_2OH, -$N(CH_3)CH_2CH_2OH$,

wobei R^2 gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten R^{2-1},

wobei R^{2-1} ausgewählt wird aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl oder Heteroarylaminosulfonyl

R^3 ein Substituent der folgenden Formel



worin

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl oder Halogen, oder

R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3-C_6-Cycloalkyl- oder Heterocyclyl-Ring, der gegebenenfalls mit bis zu 3 Halogen substituiert sein kann,

A ist eine C_1-C_6-Alkandiylkette, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält und in der gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom durch ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom ersetzt ist, wobei sich sowohl

zwischen dem Heteroatom in A und dem Stickstoffatom im Uracilring mindestens 2 Kohlenstoffatome befinden müssen, und wobei sich dem Heteroatom in A und dem Carbonylkohlenstoffatom, welches zu A benachbart ist, mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

und die gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Acylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

E ist eine C_1-C_6- Alkandiylkette, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält und die gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Acylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Hydrate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in verschiedenen stereoisomeren Formen auftreten, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren als auch die Diastereomeren sowie deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Stoffe der allgemeinen Formel (I) können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche (pharmazeutisch verträgliche) Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeichnen sich durch ein breites Wirkspektrum gegenüber Gram-positiven Bakterien aus, wobei auch multiresistente Keime erfasst werden können, insbesondere Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken einschließlich Vancomycin-resistenter Stämme.

Die Verbindungen weisen dabei in der Regel ausreichende Löslichkeit auf, um Lösungen für die parenterale Applikation herzustellen.

Alkyl sowie die Alkylteile in Alkoxy, Mono- und Dialkylamino steht für geradliniges oder verzweigtes Alkyl und umfasst, wenn nicht anders angegeben, C_1-C_6-Alkyl, insbesondere C_1-C_4-Alkyl wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl.

Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4, besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, n-Prop-1-en-1-yl und n-But-2-en-1-yl.

Alkinyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4, besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: n-Prop-1-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

Cycloalkyl umfasst polycyclische gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 14 C-Atomen, nämlich monocyclisches C_3-C_{12}-, vorzugsweise C_3-C_8-Alkyl, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, und polycyclisches Alkyl, d.h. vorzugsweise bicyclisches und tricyclisches, gegebenenfalls spirocyclisches C_7-C_{14}-Alkyl, wie z.B. Bicyclo[2.2.1]-hept-1-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-7-yl, Bicyclo[2.2.2]-oct-2-yl, Bicyclo-[3.2.1]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.2]-non-2-yl und Adamantyl.

Alkandiyl steht für eine Kohlenstoffkette, die an beiden Termini endständig substituiert ist. Sie kann gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigt sein, und zwar in Form von Doppel- oder Dreifachbindungen. Bevorzugt sind gesättigte Ketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wenn nichts anderes angegeben ist. **$(CH_2)_n$-** steht als Präfix vor Substituenten für eine Alkandiylkette der Kettenlänge n.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest insbesondere mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, i-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Monoalkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

Mono- oder Dialkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, t-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

Alkylcarbonylamino (Acylamino) steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

C_6-C_{10}-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Heteroaryl steht für einen 5- bis 10-gliedrigen, insbesondere für einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen mono- oder polycyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N, beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, N-Triazolyl, Oxazolyl, 2-Benzimidazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Thiazolyl und N-Triazolyl. Die Bezeichnung „Stickstoff-Heteroaryl", wie z.B. in „6-, 9 oder 10-gliedriges Stickstoff-$(CH_2)_n$-Heteroaryl", steht hierbei für einen Heteroarylring, der außer Stickstoff keine anderen Heteroatome aufweist.

Heterocyclyl (Heterocyclus) steht für einen gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 3 bis 11 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 1 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO_2. Bei polycyclischen Resten können die Ringe kondensiert sein (d.h. mit einer [O]-Brücke) oder spiro-verknüpft sein. 4- bis 8-gliedriges, insbesondere 3-, 5- und 6-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Die ungesättigten Vertreter können eine oder mehrere Doppelbindungen im Ring enthalten oder, bei polycyclischen Systemen, in einem Ring aromatisch sein, wie z.B. Benzoxazin. Gesättigte

Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Er kann aus zwei Substituentengruppen zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildet werden. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl. Die Bezeichnung „Stickstoff-Heterocyclyl", wie z.B. in „6-gliedriges Stickstoff-$(CH_2)_n$-Heterocyclyl", steht hierbei für einen Heterocyclylring, der ausser Stickstoff keine anderen Heteroatome aufweist.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, wobei Fluor und Chlor bevorzugt sind, wenn nichts anderes angegeben ist.

Ein Symbol * an einer Bindung bedeutet die Verknüpfungsstelle im Molekül.

Zwei Substituenten können auch an dem gleichen Kohlenstoffatom gebunden sein. Ebenso können cyclische Substituenten (Cycloalkyl, Heterocyclyl), wenn sie an cyclische Substituenten gebunden sind, spiro-verknüpft sein.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restedefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restedefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restedefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

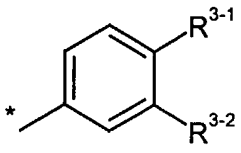
R^1 C_6-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonylamino, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$,

wobei R^1 gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten R^{1-1},

wobei R^{1-1} ausgewählt wird aus der Gruppe Halogen, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl,

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl ist,

R^3 ein Substituent der folgenden Formel



worin

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe C_1-C_3-Alkyl oder Halogen, oder

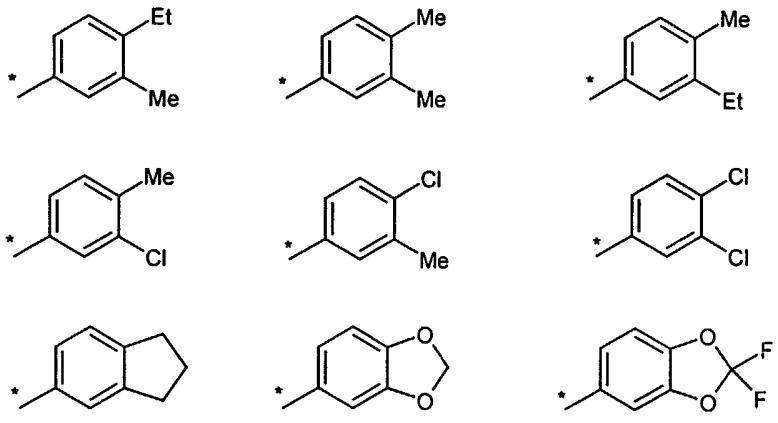
R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen C_3-C_6-Cycloalkyl-Ring, der gegebenenfalls mit bis zu 3 Halogen substituiert sein kann,

A ist eine C_1-C_4-Alkandiylkette,

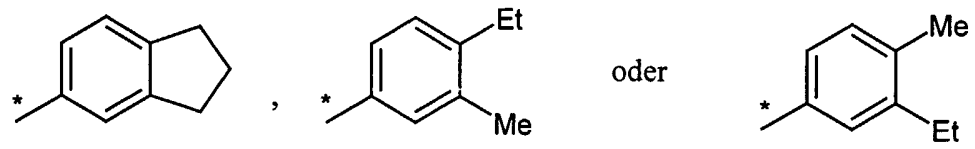
E ist eine C_1-C_3-Alkandiylkette.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R^3 ausgewählt wird aus der Gruppe

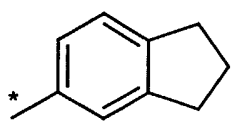
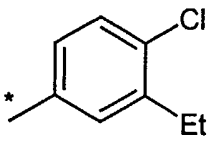


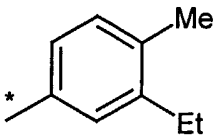
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^3 eine Gruppe



ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^3 eine Gruppe

oder


ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^1 ein Heterocyclylring ist, der gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Heteroaryl und C_1-C_6-Alkyl.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^2 Wasserstoff oder C_1-C_3-Alkyl, insbesondere Methyl ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A gleich Ethan-1,2-diyl oder Propan-1,3-diyl, insbesondere Propan-1,3-diyl ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin E gleich Ethan-1,2-diyl oder Propan-1,3-diyl ist.

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

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

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie

überzogene Tabletten, z.B. magensaftresistente Überzüge), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

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

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

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

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation

beträgt die Menge etwa 0,01 bis 500 mg/kg, vorzugsweise etwa 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

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

Besonders bevorzugt ist die parenterale, insbesondere die intravenöse Applikation, z.B. als iv Bolus Injektion (d.h. als Einzelgabe, z.B. per Spritze), Kurzzeitinfusion (d.h. Infusion über einen Zeitraum von bis zu einer Stunde) oder Langzeitinfusion (d.h. Infusion über einen Zeitraum von mehr als einer Stunde). Das applizierte Volumen kann dabei in Abhängigkeit von den speziellen Bedingungen zwischen 0,5 bis 30, insbesondere 1 bis 20 ml bei der iv Bolus Injektion, zwischen 25 bis 500, insbesondere 50 bis 250 ml bei der Kurzzeitinfusion und zwischen 50 bis 1000, insbesondere 100 bis 500 ml bei der Langzeitinfusion betragen. Hierzu kann es vorteilhaft sein, den Wirkstoff in fester Form bereitzustellen (z.B. als Lyophilisat) und erst unmittelbar vor der Applikation im Lösungsmedium zu lösen.

Hierbei (müssen die Applikationsformen steril und pyrogenfrei sein. Sie können auf wässrigen oder Mischungen aus wässrigen und organischen Lösungsmitteln basieren.

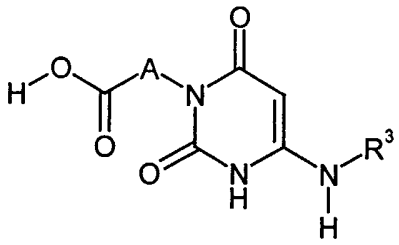
Dazu zählen z.B. wässrige Lösungen, Mischungen aus wässrigen und organischen Lösungsmitteln (insbesondere Ethanol, Polyethylenglykol (PEG) 300 oder 400), wässrige Lösungen enthaltend Cyclodextrine oder wässrige Lösungen enthaltend Emulgatoren (grenzflächenaktive Lösungsvermittler, z.B. Lecithin oder Pluronic F 68, Solutol HS15, Cremophor). Bevorzugt sind hierbei wässrige Lösungen.

Für die parenterale Applikation eignen sich weitgehend isotone und euhydrische Formulierungen, z.B. solche mit einem pH-Wert zwischen 3 und 11, besonders 6 und 8, insbesondere um 7,4.

Die Verpackung der Injektionslösungen erfolgt in geeigneten Behältnissen aus Glas oder Kunststoff, z.B. in Durchstichflaschen (Vials). Diese können ein Volumen von 1 bis 1000, insbesondere 5 bis 50 ml aufweisen. Aus diesen kann die Lösung direkt entnommen und appliziert werden. Im Falle eines Lyophilisats wird sie in dem Vial aufgelöst durch Zuspritzen eines geeigneten Lösungsmittels und dann entnommen.

Die Verpackung der Infusionslösungen erfolgt in geeigneten Behältnissen aus Glas oder Kunststoff, z.B. in Flaschen oder kollabierenden Kunststoffbeuteln. Diese können ein Volumen von 1 bis 1000, insbesondere 50 bis 500 ml aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



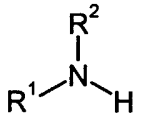
(II)

worin

A und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

und die Carbonsäure gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegt,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



(III)

worin

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben.

Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, 1,2-Dichlorethan oder Methylenchlorid.

Übliche Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N,'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder 1-Benzotriazolyloxytripyrrolidinphosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP) oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluro-

niumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenztriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

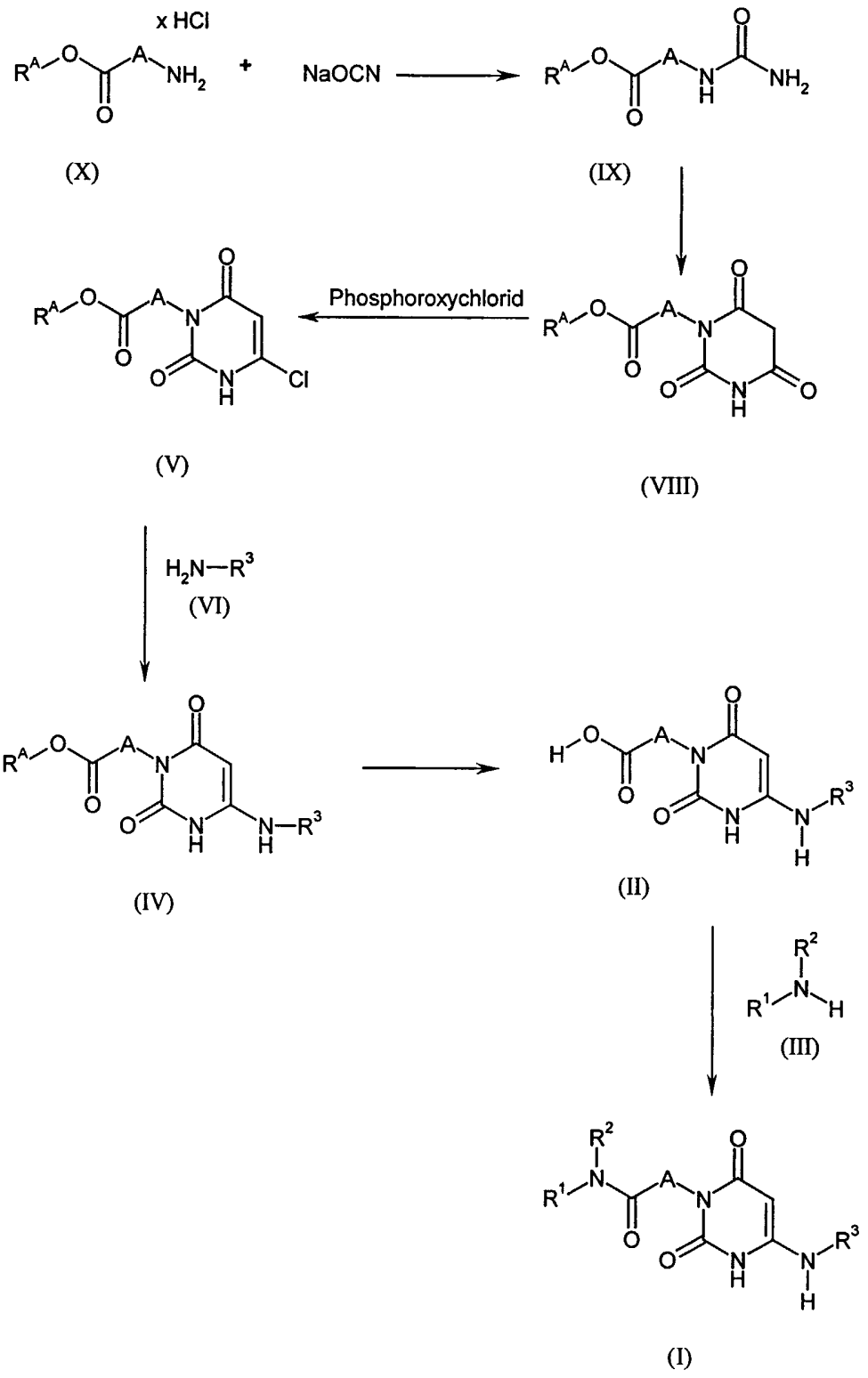
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenztriazol (HOBt) und Triethylamin in Dimethylformamid oder HATU und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid oder 1-Benzotriazolyloxytripyrrolidinphosphonium-hexafluoro-phosphat (PyBOP) und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid.

Die Amine (III) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

Ein Verfahren zur Synthese der Verbindungen der Formel (II) befinden sich im Teil A. Beispiele (siehe allgemeine Arbeitsvorschriften 1 bis 6).

Der Herstellungsweg soll durch folgendes Schema 1 beispielhaft erläutert werden:


x HCl
NaOCN
Phosphoroxychlorid
H2N—R3
(VI)
(X)
(IX)
(V)
(VIII)
(IV)
(II)
(III)
(I)

Schema 1

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

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

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:
Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (Staph. aureus, Staph. epidermidis) und Streptokokken (Strept. agalactiae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae, Strept. pyogenes) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. Clostridium, ferner Mykoplasmen (M. pneumoniae, M. hominis, M. urealyticum).

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:
Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.

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

Schwein: Sepsis, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;
Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Sepsis, Bronchopneumonie, Mykoplasmose, Genitalinfektionen;
Pferd: Bronchopneumonien, puerperale und postpuerperale Infektionen;
Hund und Katze: Bronchopneumonie, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;
Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mycoplasmose, chronische Luftwegserkrankungen, Psittakose.

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

A. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

in vitro-Wirkung

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

Klonierung, Expression und Reinigung von Pol III aus *S. aureus*

Zur Klonierung von *polC* mit einem N-terminalem His-Tag wird das Strukturgen *polC* mit Hilfe der PCR aus genomischer DNA von *S. aureus* amplifiziert. Mit Hilfe der Primer SAPol31 5'-GCGCCATATGGACAGAGCAACAAAAATTTAA-3' und SAPolrev 5'-GCGCGGATCCTTACATATCAAATATCGAAA-3' werden die Restriktionsschnittstellen NdeI und BamHI vor bzw. hinter dem amplifizierten Gen eingeführt. Nachdem das 4300 bp große PCR-Produkt mit NdeI und BamHI verdaut worden ist, wird es in den ebenfalls mit NdeI und BamHI verdauten Vektor pET15b (Novagen, USA) ligiert und in *E. coli* XL-1 Blue transformiert.

Nach Transformation in *E. coli* BL21(DE3) werden die Zellen zur Expression von PolC bei 30°C in LB-Medium mit 100 µg/ml Ampicillin bis zu einer OD_{595nm} von 0,5 kultiviert, auf 18°C abgekühlt und nach Zusatz von 1 mM IPTG 20 Stunden weiter inkubiert. Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet, einmal in PBS mit 1 mM PMSF gewaschen und in 50 mM NaH_2PO_4 pH 8,0, 10 mM Imidazol, 2 mM ß-Mercaptoethanol, 1 mM PMSF, 20 % Glycerin aufgenommen. Die Zellen werden mit Hilfe einer French Press bei 12.000 psi aufgeschlossen, die Zelltrümmer abzentrifugiert (27.000xg, 120 min, 4°C) und der Überstand mit einer entsprechenden Menge Ni-NTA-Agarose (Fa. Quiagen, Deutschland) 1 Stunde bei 4°C gerührt. Nach dem Einfüllen in eine Säule wird die Gelmatrix mit 50 mM NaH_2PO_4 pH 8,0, 2 mM ß-Mercaptoethanol, 20 mM Imidazol, 10 % Glycerin gewaschen und das gereinigte Protein wird anschließend mit demselbem Puffer, welcher 100 mM Imidazol enthält, eluiert. Das gereinigte Protein wird mit 50 % Glycerin versetzt und bei –20°C gelagert.

Inhibitions Assay

Die Aktivität von PolC wird in einer enzymatisch gekoppelten Reaktion gemessen, wobei das während der Polymerisation gebildete Pyrophosphat mit Hilfe der ATP-Sulfurylsae in ATP umgewandelt wird, welches mit Hilfe der Firefly-Luciferase detektiert wird. Der Reaktionsansatz enthält in einem Endvolumen von 50 µl 50 mM Tris/Cl pH 7,5; 5 mM DTT, 10 mM $MgCl_2$, 30 mM NaCl, 0,1 mg/ml BSA, 10 % Glycerol, je 20 µM dATP, dTTP, dCTP, 2U/ml aktivierte Kalbsthymus-DNA (Fa. Worthington, USA), 20 µM APS und 0,06 mM Luciferin. Die Reaktion wird durch Zusatz von gereinigter PolC in einer Endkonzentration von ~2 nM, gestartet und 30 min bei 30°C inkubiert. Die Menge an gebildetem Pyrophosphat wird anschließend durch Zugabe von ATP-Sulfurylase (Sigma, USA) in einer Endkonzentration von 5 nM und Inkubation bei 30°C für 15 min in ATP umgewandelt. Nach Zugabe von 0,2 nM Firefly-Luciferase wird die Lumineszenz in einem Luminometer für 60 s gemessen. Als IC_{50} wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Enzymaktivität von PolC führt.

Tabelle A

Beispiel Nr.	IC_{50} (µM)
2	0.21
3	1.0
8	0.5
9	1.0
10	0.15
14	0.3

***in vivo*-Wirkung**

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung bakterieller Infektionen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gegenüber einer Reihe von Keimen

Die MHK-Werte gegen verschiedene Bakterienstämme (*S. aureus, S. pneumoniae, E. faecalis*) werden unter Verwendung der Mikrodilutionsmethode in BHI-Bouillon durchgeführt. Die Bakterienstämme werden über Nacht in BHI-Bouillon (Staphylokokken) bzw. BHI-Bouillon + 10% Rinderserum (Streptokokken, Enterokokken) angezüchtet. Die Testsubstanzen werden in einem Konzentrationsbereich von 0,5 bis 256 µg/ml geprüft. Nach serieller Verdünnung der Testsubstanzen werden die Microtiterplatten mit den Testkeimen beimpft. Die Keimkonzentration liegt bei ca. $1x10^6$ Keimen/ml Suspension. Die Platten werden bei 37°C unter 8 % CO_2 (für Streptokokken, Enterokokken) für 20 h inkubiert. Als MHK-Wert wird die niedrigste Konzentration protokolliert, bei der das sichtbare Wachstum der Bakterien vollständig inhibiert wird.

Systemische Infektion mit S.aureus 133

S.aureus 133 Zellen werden über Nacht in BH-Bouillon angezüchtet. Die Übernachtkultur wird 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und 2 x mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung (303) gewaschen. Danach wird am Photometer (Modell LP 2W, Fa. Dr. Lange, Deutschland) eine Zellsuspension mit einer Extinktion von 50 Einheiten in 303 eingestellt. Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10 % igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung werden 0,25 ml/20 g Maus ip appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa 1 x $10E^6$ Keimen/Maus. Die ip-Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 6 Tage protokolliert.

B. Beispiele

Abkürzungen:

aq.	wässrig
Bn	Benzyl
DIPEA	Diisopropylamin (Hünig Base)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
in vacuo	im Vakuum
HATU	*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie

LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MeCN	Acetonitril
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd/C	Palladium/Kohle
PS-Trisamin-Harz	N-[2-Amino-N',N'-bis(2-aminoethyl)-ethyl]aminopolystyrol
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium-Hexafluorophosphat
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)

HPLC- und LC-MS-Methoden:

Methode 1:

Gerätetyp MS:	Finnigan MAT 900S					
	Ionisierung: ESI positiv					
Gerätetyp HPLC:	TSP : P4000,AS3000,UV3000HR UV-Detektor 3000HR : 210 nm Ofentemp.: 70°C					
Säule:	Symmetry C 18 150 mm x 2.1 mm 5 µm					
Lieferfirma:	Waters					
Gradient:	Zeit (min)	A:%	B:%	C:%		Fluß (ml/min)
	0	2	49	49		0.9
	2.5	95	2.5	2.5		1.2
	5	95	2.5	2.5		1.2
	5.5	2	49	49		1.2
	6.5	2	49	49		1.2
	7	2	49	49		0.9
A:	CH_3CN Merck Lichrosolv					
B:	H_2O + 0.6g 35 %ige HCl					
C:	H_2O					

Methode 2:

Gerätetyp MS:	Micromass Platform LCZ				
	Ionisierung: ESI positiv /negativ				
Gerätetyp HPLC:	HP 1100				
	UV-Detektor DAD : 208-400 nm				
	Ofentemp.: 40°C				
Säule:	Symmetry C 18				
	50 mm x 2,1 mm 3,5 µm				
Lieferfirma:	Waters				
Gradient:	Zeit [min]	A:%	B:%		Fluß (ml/min)
	0, 00	10, 0	90, 0		0.50
	4, 00	90, 0	10, 0		0.50
	6, 00	90, 0	10, 0		0.50
	6, 10	10, 0	90, 0		1.00
	7, 50	10, 0	90, 0		0.50
A:	CH_3CN + 0,1 %Ameisensäure				
B:	H_2O + 0,1 %Ameisensäure				

Methode 3:

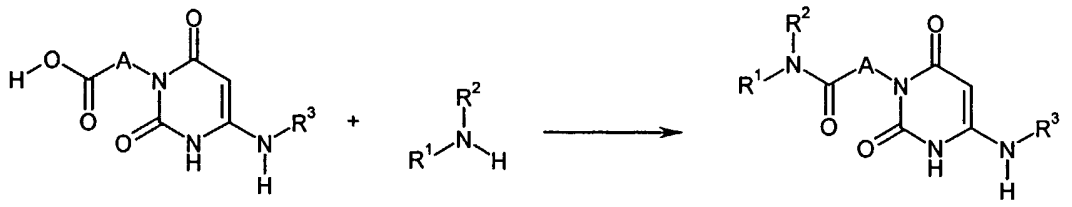
Gerätetyp MS:	Micromass Quattro LCZ				
	Ionisierung: ESI positiv /negativ				
Gerätetyp HPLC:	HP 1100				
	UV-Detektor DAD : 208-400 nm				
	Ofentemp.: 40°C				
Säule:	Symmetry C 18				
	50 mm x 2,1 mm 3,5 µm				
Lieferfirma:	Waters				
Gradient:	Zeit [min]	A:%	B:%		Fluß (ml/min)
	0, 00	10, 0	90, 0		0.50
	4, 00	90, 0	10, 0		0.50
	6, 00	90, 0	10, 0		0.50
	6, 10	10, 0	90, 0		1.00
	7, 50	10, 0	90, 0		0.50
A:	CH_3CN + 0,1 %Ameisensäure				
B:	H_2O + 0,1 %Ameisensäure				

Allgemeine Synthesevorschriften:

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:

Amidkupplung

Die Darstellung von Aminocarbonyl-substituierten Phenylaminouracilen (I) erfolgt ausgehend von Carboxy-substituierten Phenylaminouracilen (II) durch Amidbildung:



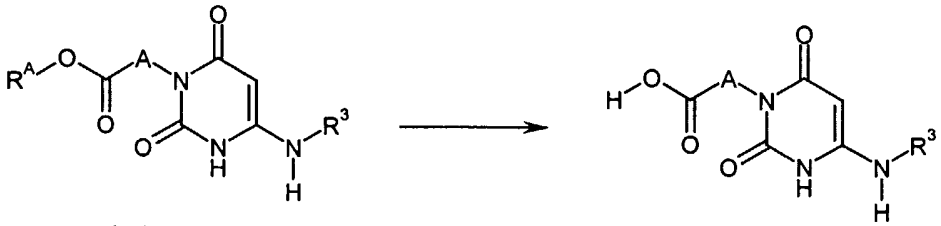
(II) (III) (I)

Die Carbonsäure (0,10 mmol), das Amin (0,11 mmol) und PyBOP (0,11 mmol) werden in trockenem DMF (3 mL) unter Argonatmosphäre aufgelöst und gerührt, während Hünigs Base (DIPEA; 0,2 mmol) tropfenweise zugegeben wird. Die Reaktion wird für 12 Stunden gerührt und das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wird mit präparativer HPLC (Standardprogramm, Gradient von 10 % bis 90 % MeCN in Wasser) gereinigt. Die Produkte werden nach Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* als Öle, Gläser oder Schäume in Ausbeuten von 5 bis 90 % erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:

Hydrolyse von Estern des Typs IV

Die Carboxy-substituierten Phenylaminouracile (II) werden aus den entsprechenden Alkoxycarbonyl-substituierten Phenylaminouracilen (IV) durch Hydrolyse dargestellt:



(IV) (II)

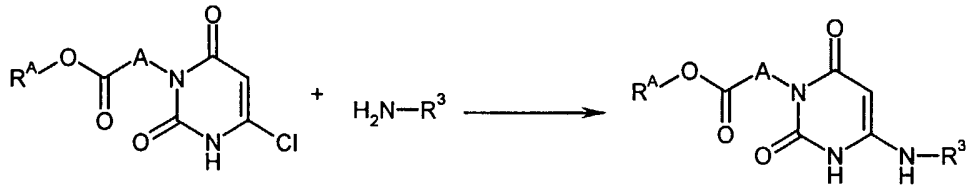
Der entsprechende Ester IV (10 mmol) wird in 4N-Natiumhydroxydlösung unter Argon bei Raumtemperatur aufgelöst, und bis zur vollständigen Umsetzung laut Dünnschichtchromatographie oder HPLC gerührt, im Normalfall zwischen einer halben und zwei Stunden. Die resultierende klare Lösung wird mit konzentrierter Salz-

säure bis zum pH 3 angesäuert, wobei gekühlt wird, sodass die Temperatur nicht über 30°C steigt. Die Lösung wird für eine Stunde auf 0° abgekühlt und der resultierende Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet, um die resultierende Carbonsäure II als weißes Pulver in Ausbeuten zwischen 60 und 100 % zu erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3:

Alkoxycarbonyl-substituierte Phenylamino-Uracile (IV)

Ausgehend von 3-Alkoxycarbonyl-substituierten 6-Chlor-2,4-(1*H*,3*H*)-Pyrimidindionen (V):



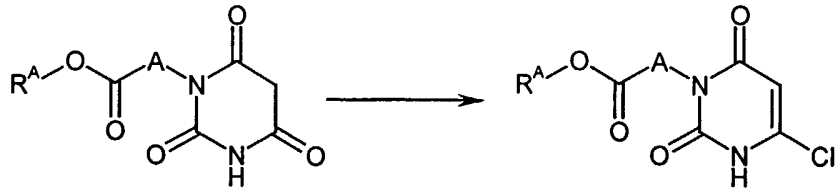
(V) (VI) (IV)

Eine Mischung aus 3-substituiertem 6-Chlor-2,4-(1*H*,3*H*)-Pyrimidindion (V) (1.0 eq.) und Anilin-Derivat (VI) (1.5 bis 2.5 eq) wird, gegebenenfalls unter Zusatz einer tertiären Aminbase (ca. 2.0 eq.), in einem hochsiedenden Lösungsmittel (z.B.: 1,4-Dioxan, Diglyme oder 1-Methylpyrrolidinon) 1 h bis 36 h bei 100 bis 150°C gerührt, bevor nach wässriger Aufarbeitung im Vakuum konzentriert wird. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische von Dichlormethan und Methanol) oder durch präparative RP-HPLC gereinigt werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4:

6-Chloruracile

Die entsprechenden 3-substituierten 6-Chlor-2,4-(1*H*,3*H*)-Pyrimidindionen (V) (6-Chloruracile) lassen sich folgendermaßen herstellen:



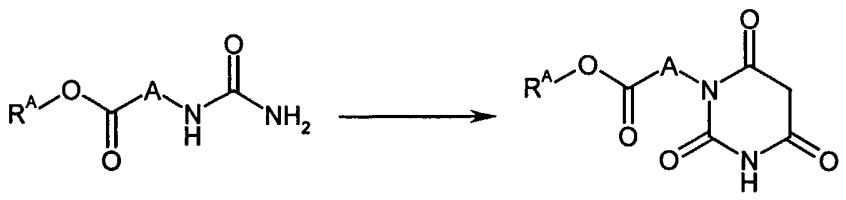
(VIII) (V)

Eine Mischung aus 1-substituiertem 2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-Pyrimidintrion (1.0 eq.), Benzyltriethylammoniumchlorid (ca. 2.0 eq.) und Phosphoroxychlorid (ca. 8 bis 12.0 eq.) wird unter Inertgas 2 bis 4 h auf 50-60°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben und vorsichtig mit konzentrierter Natronlauge (alternativ mit konzentrierter Ammoniak-Lösung) auf neutral eingestellt (pH-Papier). Das Gemisch wird gründlich mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und im Vakuum konzentriert. Gegebenenfalls kann entweder eine Reinigung des Produkts durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische von Dichlormethan und Methanol oder Essigester und Ethanol) oder durch Kristallisation aus Dichlormethan erfolgen.

Alternativ lassen sich 3-substituierte 6-Chlor-2,4-(1*H*,3*H*)-Pyrimidindione (V) gemäß Literaturvorschriften auch durch Reaktion mit Phenylphosphoroxychlorid (*J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22, 873) oder durch Phosphoroxychlorid in Gegenwart geringer Mengen Wasser (*J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5036; *Tetrahedron Asymmetrie*, **1997**, 8, 2319) aus den entsprechenden 1-substituierten 2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-Pyrimidintrionen darstellen.

<u>Allgemeine Arbeitsvorschrift 5:</u>

Die Darstellung der 1-substituierten 2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-Pyrimidintrione (VIII) ausgehend von Harnstoffen (IX) kann auf verschiedenen Wegen (Methoden [5A] und [5B]) geschehen:



(IX) (VIII)

[5A] *Basische Reaktionsführung mit Ethanolat und Malonsäurediester*:

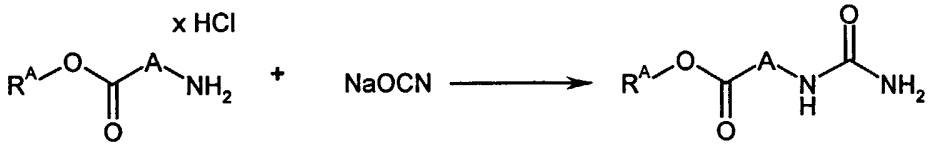
Zu einer aus Natrium und absolutem Ethanol frisch bereiteten Lösung (1.0 bis 1.8 mol/l) von Natriumethanolat (1.8 bis 2.5 eq.) in Ethanol werden unter Inertgas Harnstoff-Derivat (1.0 eq.) und Malonsäurediethylester (1.0 bis 1.2 eq) hinzugefügt. Die Mischung wird ca. 4 bis 8 h unter Rückfluss erhitzt und nach dem Erkalten mit Salzsäure auf ca. pH = 1 gestellt. Im Vakuum werden alle flüchtigen Komponenten entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Gegebenenfalls kann eine Reinigung des Produkts durch Chromatographie an Silicagel (Eluent: Gemische von Dichlormethan und Methanol unter Zusatz von Essigsäure) erfolgen.

[5B] *Saure Reaktionsführung mit Acetanhydrid und Malonsäure (J. Heterocyclic Chem.,* **1985**, 22, 873):

Zu einer Lösung von entsprechendem Harnstoff-Derivat (IX) (1.0 eq.) und Malonsäure (1.3 bis 1.8 eq) in Eisessig (ca. 1 bis 3 mol/l) wird unter Inertgas bei ca. 60°C Essigsäureanhydrid (ca. 3.0 eq.) hinzugefügt. Nach Ende der Zugabe wird die Temperatur erhöht und die Mischung 4-8 h bei ca. 90°C gerührt. Nach Abkühlen werden die flüchtigen Bestandteile der Reaktionsmischung im Vakuum entfernt. Aus dem Rückstand kann durch Umkristallisieren (gegebenenfalls wiederholt) aus alkoholischen Lösungsmitteln (z.B. Ethanol) das Produkt isoliert werden. Alternativ kann das Produkt durch RP-HPLC aus dem Eindampfrückstand gewonnen werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6:

Darstellung von Harnstoffen (IX) ausgehend von Ammoniumhydrochloriden (X)



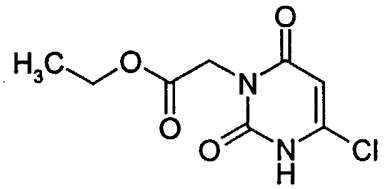
(X) (IX)

Zu einer Mischung von primärem Amin in Wasser (ca. 0.5 bis 2.0 mol/l) wird unter Eiskühlung konz. Salzsäure bis zur leicht sauren Reaktion eingetragen. Alternativ kann auch direkt das Hydrochlorid des primären Amins verwendet und in Wasser gelöst werden (0.5 bis 2.0 mol/l). Zur Lösung werden bei Raumtemperatur Kalium- oder Natriumcyanat (1.0 bis 1.25 eq.) gegeben und die Lösung wird für 2.0 bis 6.0 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten setzt zumeist direkt und oder nach Einengen Ausfall von Feststoff ein. Der Feststoff wird durch Filtration gewonnen, es wird nachgewaschen mit Wasser und gründlich im Vakuum getrocknet. Alternativ kann nach Entfernen des Wassers im Vakuum und Aufnahme des Rückstands mit Ethanol in der Hitze abfiltriert werden; aus dem Rückstand des Filtrats kann dann durch Chromatographie an Silicagel (typischerweise mit Lösungsmittelgemischen wie Toluol/Methanol oder Dichlormethan/ Methanol) das Produkt in reiner Form erhalten werden.

Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

(4-Chlor-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl)essigsäureethylester



1.5 g (7 mmol) (2,4,6-Trioxotetrahydro-1(2H)-pyrimidinyl)essigsäureethylester werden mit 1.19 ml (8.41 mmol) Phenylphosphoroxychlorid versetzt und 20 Minuten bei 150 °C gerührt.

Die Reaktionslösung wird auf 10 g Eis gegeben und mit Ammoniak neutralisiert. Man extrahiert zweimal mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Es wird über Kieselgel 60 gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat).

Ausbeute: 79% d. Th.

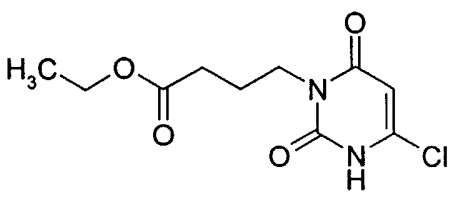
^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ = 1.2 (t, 3H), 4.13 (q, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 12.63 (s, 1H).

MS (EI): m/z = 232 $(M)^+$

(vgl. Literatur: *J.Heterocycl. Chem.*, **1985**, *22*, 873-878)

Beispiel II

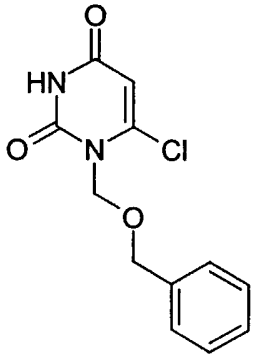
4-(4-Chlor-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl)butansäureethylester



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel I beschrieben aus den entsprechenden Edukten.

Beispiel III

1-[(Benzyloxy)methyl]-6-chlor-2,4(1H,3H)-pyrimidindion



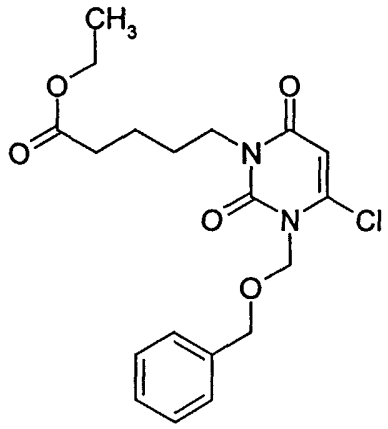
4.00 g (27.3 mmol) Chloruracil werden mit 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt. Man kühlt auf 0°C und gibt vorsichtig 0.33 g (41.5 mmol) Lithiumhydrid hinzu (stark exotherm). Man rührt 10 Minuten nach. Dann werden 7.26 g Chlormethylbenzylether in einem Zeitraum von 10 Minuten langsam zugetropft. Man rührt 90 Minuten bei 0°C nach. Die Reaktionslösung wird mit 200 ml 2%iger Natriumhydroxidlösung verdünnt und mit 250 ml Toluol extrahiert. Die organische Phase wird noch einmal mit 100 ml 2%iger Natriumhydroxidlösung gewaschen. Die vereinigte wässrige Phase wird mit 1 N Schwefelsäure auf pH 3 gestellt. Der entstehende Niederschlag wird filtriert und getrocknet.

Man erhält 3.6 g (49% d. Th.) Produkt.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.69 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 8.45 (s, 1H).

Beispiel IV

5-[3-[(Benzyloxy)methyl]-4-chlor-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]pentansäureethylester



1.33 g (5 mmol) der Verbindung aus Beispiel III werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst. Man gibt 3.25 g (10 mmol) Cäsiumcarbonat hinzu und rührt 10 Minuten nach. Dann versetzt man mit 1.045 g (5 mmol) 5-Bromvaleriansäureethylester. Man rührt 3 Tage bei Raumtemperatur.

Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Es wird einmal mit 150 ml Ethylacetat extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet.

Es wird über Kieselgel 60 gereinigt. (Laufmittel : Cyclohexan / Ethylacetat = 2:1). Man erhält 1.04 g (53% d. Th.) Produkt.

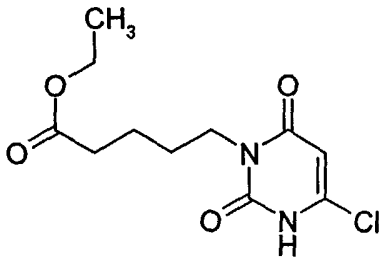
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (t, 3H), 1.63-1.66 (m, 4H), 2.33 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.11 (q, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.32-7.33 (m, 5H).

LCMS (Methode 1): R_t = 2.71 min

MS (ESIpos): m/z = 395 $(M+H)^+$

Beispiel V

5-(4-Chlor-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl)pentansäureethylester



0.99 g (2.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV werden mit 19 ml (250 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 10 ml Methanol aufgenommen und erneut einrotiert. Der erhaltene Feststoff wird aus 10 ml Methanol umkristallisiert.

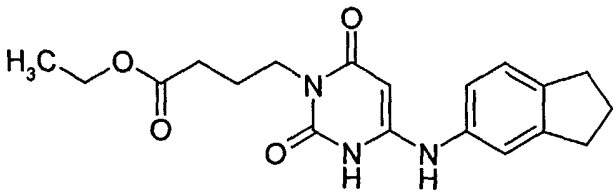
Man erhält 0.176 g (25% d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 3): R_t = 2.94 min

MS (ESIneg): m/z = 273 (M-H)

Beispiel VI

4-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]butan-säureethylester



7.67 g (29.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel II und 15.68 g (117.69 mmol) 5-Aminoindan werden zusammen auf 150°C erhitzt. Man rührt 40 min. nach. Die Reaktionslösung wird mit 5 ml Ethanol versetzt und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Man engt im Vakuum ein.

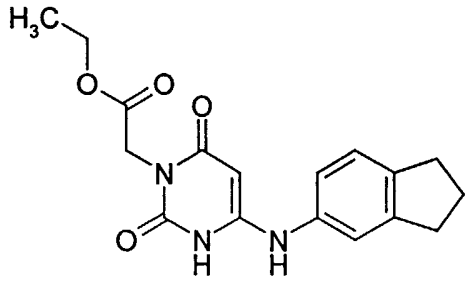
Der Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan -> Dichlormethan/Methanol 100:5).

Man erhält 10 g (95% d. Th.) Produkt.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.17 (t, 3H), 1.75 (quintett, 2H), 2.02 (quintett, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.85 (q, 4H), 3.72 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 4.70 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

Beispiel VII

[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]essigsäure-ethylester



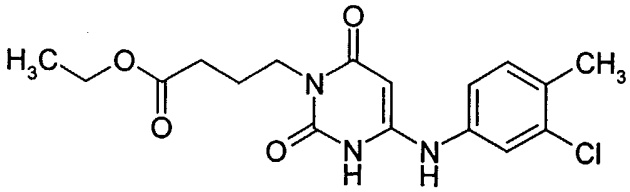
Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel VI aus 3.23 g (13.885 mmol) der Verbindung aus Beispiel I und 7.39 g (55.54 mmol) 5-Aminoindan.

Man erhält 2.37 g (51% d. Th.) Produkt.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.19 (t, 3H), 2.02 (quintett, 2H), 2.85 (q, 4H), 4.11 (q, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.66 (s,1H).

Beispiel VIII

4-[4-[(3-Chlor-4-methylphenyl)amino]-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]butansäure-ethylester



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel VI aus 0.476 g (1.826 mmol) der Verbindung aus Beispiel II und 1.03 g (7.3 mmol) 3-Chlor-4-methylanilin.

Man erhält 0.35 g (52% d. Th.) Produkt.

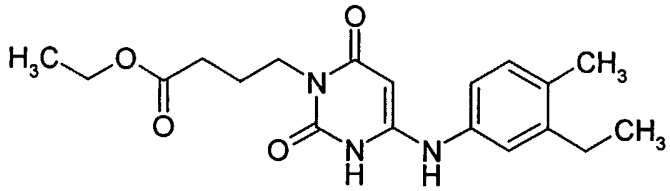
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.17 (t, 3H), 1.76 (quintett, 2H), 2.24-2.31 (m, 5H), 3.73 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 4.78 (s, 1H), 7.08-7.35 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

LCMS (Methode 2): R_t = 3.63 min

MS (ESIpos): m/z = 366 $(M+H)^+$

Beispiel IX

4-[4-[(3-Ethyl-4-methylphenyl)amino]-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]butansäure-ethylester



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel VI aus 1.46 g (5.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel II, 1.16 g (6.75 mmol) 3-Ethyl-4-methylanilin Hydrochlorid und 2.15 ml (12.39 mmol) N,N-Diisopropylethylamin.

Man erhält 1.86 g (91% d. Th.) Produkt.

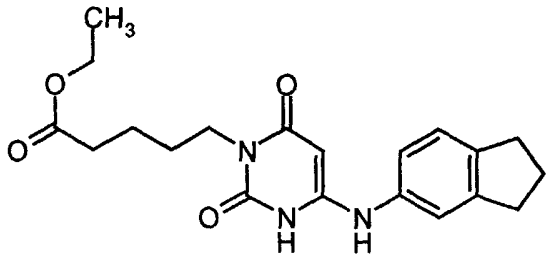
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.09-1.20 (m, 6H), 1.75 (quintett, 2H), 2.17-2.5 (m, 5H), 3.72 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 4.71 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.05 (dd, 2H), 8.10 (s, 1H), 10.4 (s, 1H).

LCMS (Methode 3): R_t = 3.69 min

MS (ESIpos): m/z = 360 $(M+H)^+$

Beispiel X

5-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]pentan-säureethylester



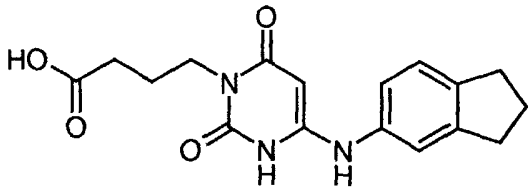
Die Darstellung erfolgt analog Beispiel VI.

LCMS (Methode 2): R_t = 3.85 min

MS (ESIpos): m/z = 372 $(M+H)^+$

Beispiel XI

4-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]butansäure



0.3 g (0.84 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden mit 20 ml 2M Natriumhydroxidlösung versetzt und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert. Das Filtrat wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3-4 gestellt und im Kühlschrank abgekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Man trocknet im Hochvakuumofen bei 60°C.

Man erhält 0.256 g (99% d. Th.) Produkt.

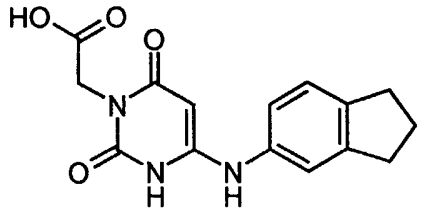
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.72 (quintett, 2H), 2.02 (quintett, 2H), 2.19 (t, 2H), 2.84 (q, 4H), 3.72 (t, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 12.0 (s, 1H).

LCMS (Methode 2): R_t = 3.16 min

MS (ESIpos): m/z = 330 $(M+H)^+$

Beispiel XII

[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]essigsäure



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel XI aus 2.37 g (7.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII.

Man erhält 1.71 g (78% d. Th.) Produkt.

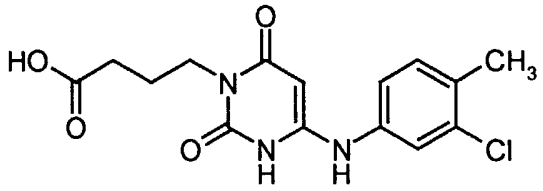
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.02 (quintett, 2H), 2.85 (q, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 12.81 (s, 1H).

LCMS (Methode 3): R_t = 3.06 min

MS (ESIpos): m/z = 302 $(M+H)^+$

Beispiel XIII

4-[4-[(3-Chlor-4-methylphenyl)amino]-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]butansäure



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel XI aus 10 g (27.33 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII .

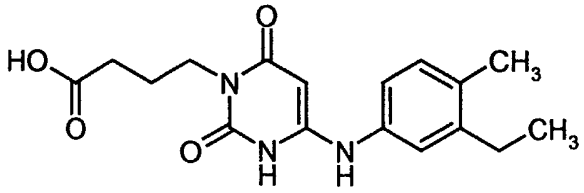
Man erhält 6.26 g (67% d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 2): R_t = 3.13 min

MS (ESIpos): m/z = 338 $(M+H)^+$

Beispiel XIV

4-[4-[(3-Ethyl-4-methylphenyl)amino]-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]butansäure



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel XI aus 6.96 g (19.36 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX.

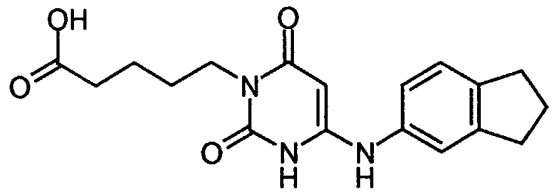
Man erhält 5.37 g (83% d. Th.) Produkt.

LCMS (Methode 3): R_t = 3.23 min

MS (ESIpos): m/z = 332 $(M+H)^+$

Beispiel XV

5-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]pentan-säure



545 mg (1.46 mmol) der Verbindung aus Beispiel X werden in 54 ml Methanol gelöst und mit 27 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt. Man rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur.

Methanol wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird unter rühren, bei 0°C auf 85 ml 1 M Schwefelsäure gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum bei 50 °C getrocknet.

Man erhält 470 mg (93% d. Th.) Produkt.

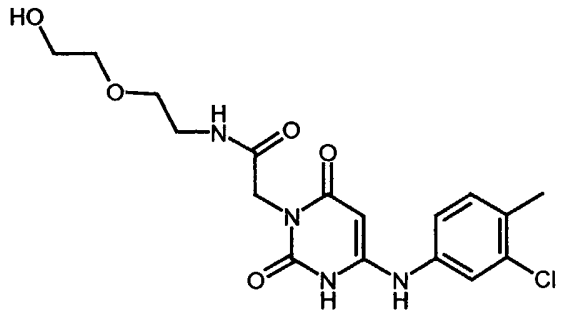
LCMS (Methode 3): R_t = 3.21 min

MS (ESIpos): m/z = 344 $(M+H)^+$

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

2-[4-[(3-Chlor-4-methylphenyl)amino]-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]acetamid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 5.

Ausbeute: 27% d. Th.

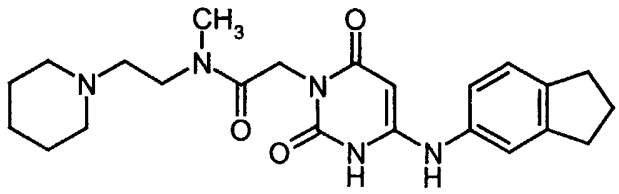
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.30 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.50 (br m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.56 (br s, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H), 10.67 (br s, 1H).

LCMS (Methode 1): R_t = 1.90 min

MS (ESIpos): m/z = 397 $(M+H)^+$

Beispiel 2

2-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-methyl-N-[2-(1-piperidinyl)ethyl]acetamid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 5.

Ausbeute: 89% d. Th.

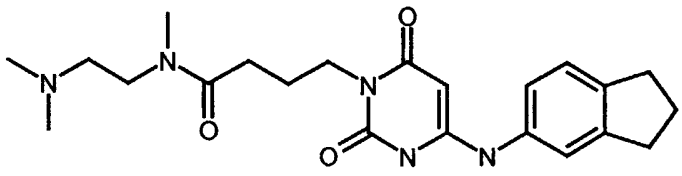
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.36-1.82 (m, 6H), 2.02 (quintett, 2H), 2.82-2.92 (m, 7H), 3.08 (s, 3H), 3.18 (q, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.6 (s, 1H).

LCMS (Methode 2): R_t = 2.47 min

MS (ESIpos): m/z = 426 $(M+H)^+$

Beispiel 3

4-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methylbutanamid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 5.

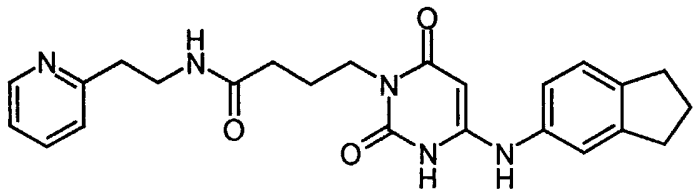
Ausbeute: 73% d. Th.

LCMS (Methode 2): R_t = 2.43 min

MS (ESIpos): m/z = 414 $(M+H)^+$

Beispiel 4

4-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-[2-(2-pyridinyl)ethyl]butanamid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 5.

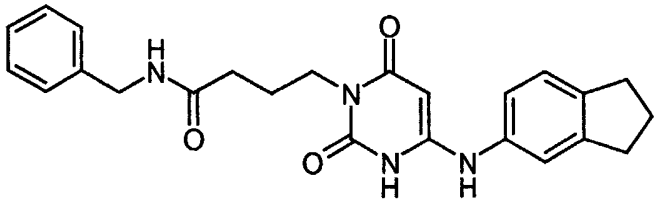
Ausbeute: 70% d. Th.

LCMS (Methode 2): $R_t = 2.48$ min

MS (ESIpos): $m/z = 434$ $(M+H)^+$

Beispiel 5

N-Benzyl-4-[4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-butanamid



0.045 g (0.137 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII, 0.016 g (0.15 mmol) Benzylamin und 0.078 g (0.15 mmol) 1-Benzotriazolyloxytripyrrolidinphosphonium-hexafluorophosphat werden in 4 ml Dimethylformamid zusammengegeben und mit 0.035 g (0.237 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt. Man reinigt über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan-Methanol (10%)).

Man erhält 3.9 mg (6% d. Th.) Produkt.

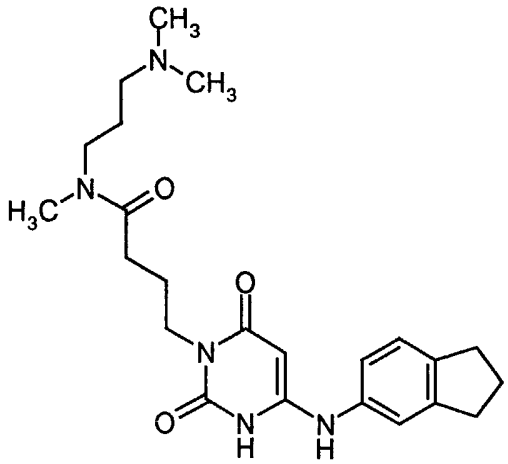
LCMS (Methode 3): $R_t = 3.61$ min

MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$

Die nachfolgenden Beispiele werden in analoger Weise zu Beispiel 5 aus den entsprechenden Edukten hergestellt.

Beispiel 6

4-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-[3-(dimethylamino)propyl]-N-methylbutanamid

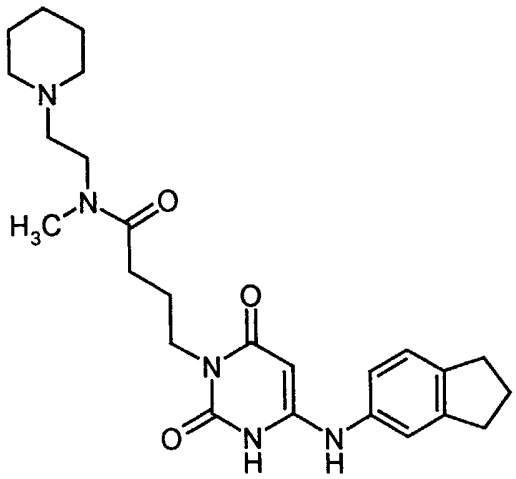


LCMS (Methode 3): R_t = 2.45 min

MS (ESIpos): m/z = 428 $(M+H)^+$

Beispiel 7

4-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-methyl-N-[2-(1-piperidinyl)ethyl]butanamid

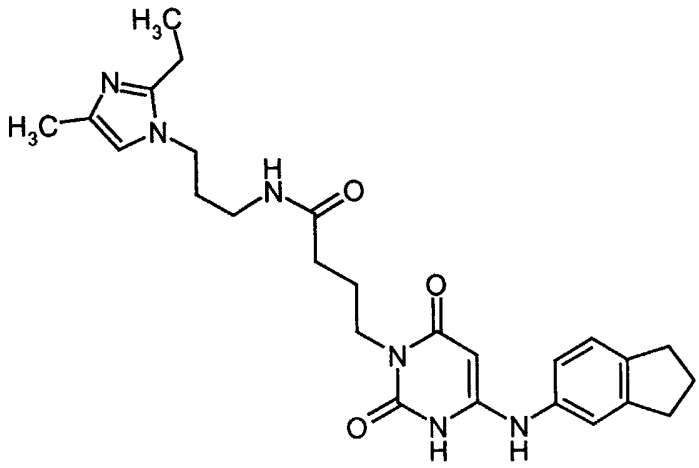


LCMS (Methode 3): R_t = 2.57 min

MS (ESIpos): m/z = 454 $(M+H)^+$

Beispiel 8

4-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-[3-(2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]butanamid

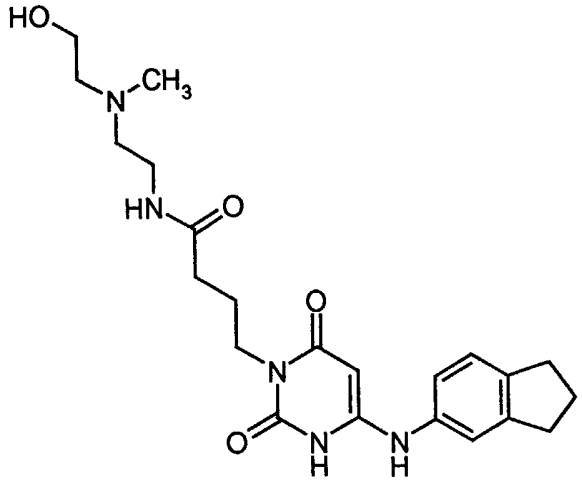


LCMS (Methode 3): R_t = 2.53 min

MS (ESIpos): m/z = 479 $(M+H)^+$

Beispiel 9

4-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-{2-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]ethyl}butanamid

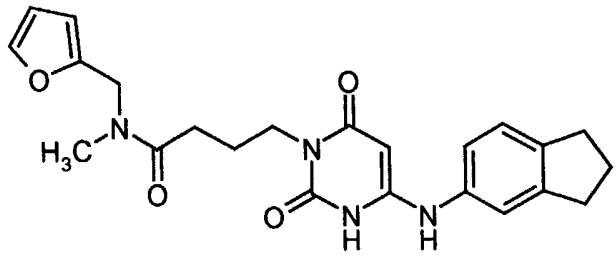


LCMS (Methode 3): R_t = 2.33 min

MS (ESIpos): m/z = 430 $(M+H)^+$

Beispiel 10

4-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-(2-furylmethyl)-N-methylbutanamid

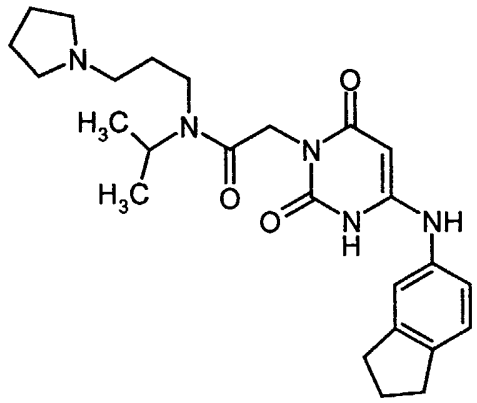


LCMS (Methode 1): R_t = 2.47 min

MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$

Beispiel 11

2-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-isopropyl-N-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]acetamid

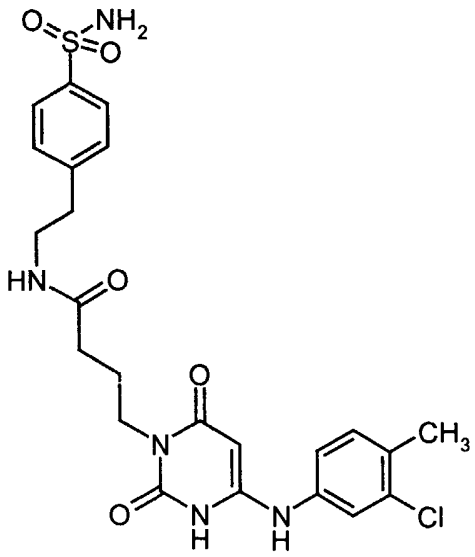


LCMS (Methode 1): R_t = 1.72 min

MS (ESIpos): m/z = 454 $(M+H)^+$

Beispiel 12

N-{2-[4-(Aminosulfonyl)phenyl]ethyl}-4-[4-[(3-chlor-4-methylphenyl)amino]-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]butanamid

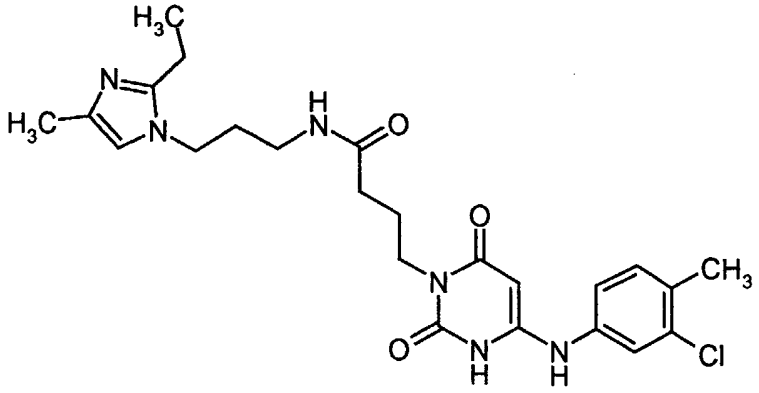


LCMS (Methode 3): R_t = 3.29 min

MS (ESIpos): m/z = 520 $(M+H)^+$

Beispiel 13

4-[4-[(3-Chlor-4-methylphenyl)amino]-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-[3-(2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]butanamid

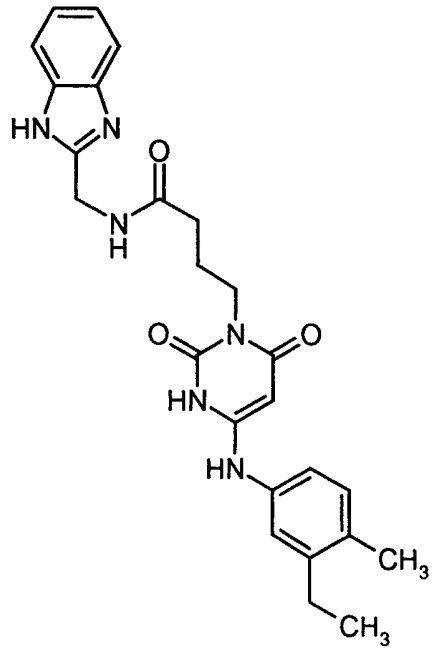


LCMS (Methode 3): R_t = 2.61 min

MS (ESIpos): m/z = 487 $(M+H)^+$

Beispiel 14

N-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)-4-[4-[(3-ethyl-4-methylphenyl)amino]-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]butanamid

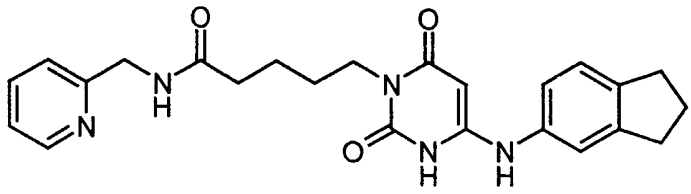


LCMS (Methode 3): R_t = 2.79 min

MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$

Beispiel 15

5-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-(2-pyridinylmethyl)pentanamid

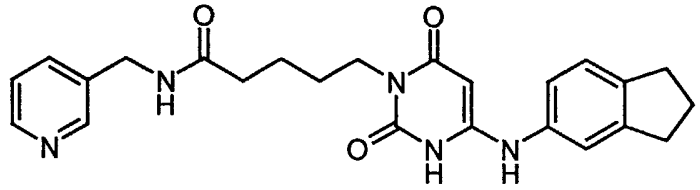


LCMS (Methode 2): R_t = 2.77 min

MS (ESIpos): m/z = 434 $(M+H)^+$

Beispiel 16

5-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-(3-pyridinylmethyl)pentanamid

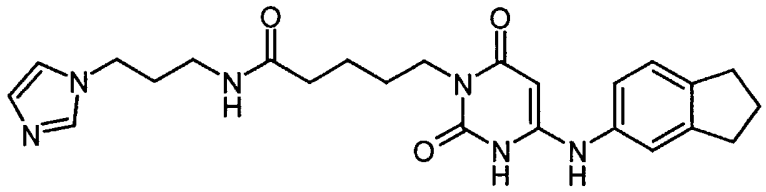


LCMS (Methode 2): R_t = 2.61 min

MS (ESIpos): m/z = 434 $(M+H)^+$

Beispiel 17

5-[4-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-ylamino)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]pentanamid



LCMS (Methode 2): R_t = 2.49 min

MS (ESIpos): m/z = 451 $(M+H)^+$

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

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

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Pesskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

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

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

Herstellung:

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

Intravenös applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

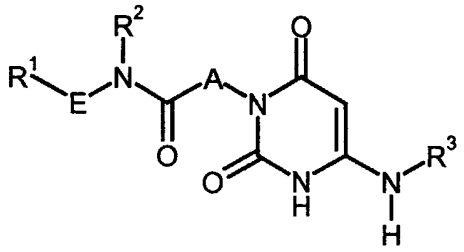
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

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

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 für C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxy, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonylamino, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylamino-sulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, $-OCH_2CH_2OH$ oder $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ steht,

wobei R^1 gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten R^{1-1},

wobei die Substituenten R^{1-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkyl-

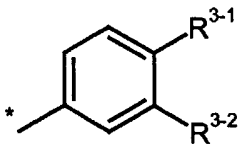
aminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl und Heteroarylaminosulfonyl,

R^2 für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonylamino, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, $-OCH_2CH_2OH$ oder $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ steht,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylaminocarbonyl, Dialkylamino-carbonyl, Alkoxycarbonylamino, Alkylaminosulfonyl, Dialkylaminosulfonyl, Cycloalkylaminosulfonyl, Dicycloalkylaminosulfonyl, Arylaminosulfonyl und Heteroarylaminosulfonyl gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten R^{2-1},

wobei die Substituenten R^{2-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkylaminosulfonyl, C_1-C_6-Dialkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Cycloalkylaminosulfonyl, C_3-C_8-Dicycloalkylaminosulfonyl, C_6-C_{10}-Arylaminosulfonyl und Heteroarylaminosulfonyl,

R^3 für einen Substituenten der folgenden Formel steht,



wobei

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_3-C_6-Cycloalkyl und Halogen, oder

R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen C_3-C_6-Cycloalkyl- oder Heterocyclyl-Ring, der gegebenenfalls mit bis zu 3 Halogen substituiert ist,

A für eine C_1-C_6-Alkandiylkette steht, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält und in der gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom durch ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom ersetzt ist, wobei sich sowohl zwischen dem Heteroatom in A und dem Stickstoffatom im Uracilring mindestens 2 Kohlenstoffatome befinden müssen, und wobei sich dem Heteroatom in A und dem Carbonylkohlenstoffatom, welches zu A benachbart ist, mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

und die gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Acylamino, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

E für eine C_1-C_6-Alkandiylkette steht, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält und die gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, unabhängig voneinander

ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, C_1-C_6-Acylamino, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Hydrate.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin

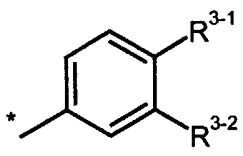
R^1 C_6-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6-Alkylamino, C_1-C_6-Dialkylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonylamino, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$,

wobei R^1 gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten R^{1-1},

wobei R^{1-1} ausgewählt wird aus der Gruppe Halogen, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl,

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl ist,

R^3 ein Substituent der folgenden Formel



worin

R^{3-1} und R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe C_1-C_3-Alkyl oder Halogen, oder

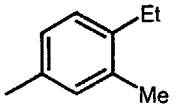
R^{3-1} und R^{3-2} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3-C_6-Cycloalkyl-Ring, der gegebenenfalls mit bis zu 3 Halogen substituiert sein kann,

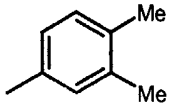
A ist eine C_1-C_4-Alkylidenkette,

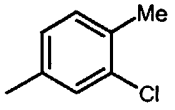
E ist eine C_1-C_3-Alkylidenkette.

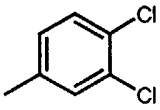
3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch , worin

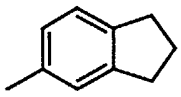
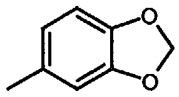
R^3 ausgewählt wird aus der Gruppe

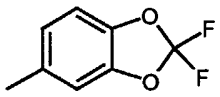








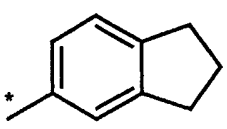



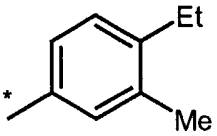


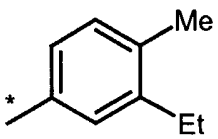
4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

R^3 eine Gruppe





oder


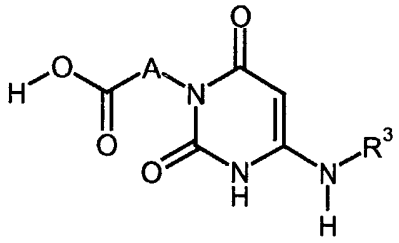
ist.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R^1 ein Heterocyclylring ist, der gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten ausgewählt wird aus der Gruppe Halogen, Heteroaryl und C_1-C_6-Alkyl.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruche 1, worin A gleich Ethylen oder Propylen ist.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin E eine C_2- oder C_3-Alkylidenkette ist.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



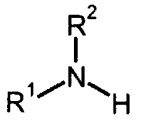
(II)

worin

A und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

und die Carbonsäure gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegt,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



(III)

worin

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Bekämpfung von Erkrankungen.

10. Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 und Hilfsstoffe.

11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06311

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/54 C07D295/02 C07D401/12 C07D403/12 C07D405/12
A61K31/505 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 29010 A (ALI AMJAD ;GRAHAM DONALD W (US); MERCK & CO INC (US); TAYLOR GAYLE) 26 April 2001 (2001-04-26) cited in the application examples; table 1 ---	1-11
Y	WO 00 71523 A (BROWN NEAL C ;WRIGHT GEORGE E (US); ZHI CHENGXIN (US); UNIV MASSAC) 30 November 2000 (2000-11-30) cited in the application page 2; claims ---	1-11
Y	WO 00 20556 A (BARNES MARJORIE H ;BROWN NEAL C (US); WRIGHT GEORGE E (US); UNIV M) 13 April 2000 (2000-04-13) cited in the application page 1 -page 3; claim 3 ---	1-11

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 September 2002	10/10/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Fazzi, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06311

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 06614 A (UNIV MASSACHUSETTS MEDICAL) 7 March 1996 (1996-03-07) cited in the application page 3 -page 4	1-11
Y	US 6 177 437 B1 (WRIGHT GEORGE E) 23 January 2001 (2001-01-23) page 1 -page 5	1-11
Y	FR 1 294 809 A (MARINIER GEORGES) 1 June 1962 (1962-06-01) page 1	1-11
Y	US 4 576 948 A (MCCAFFREY RONALD ET AL) 18 March 1986 (1986-03-18) column 2	1-11
Y	GB 618 826 A (BURROUGHS WELLCOME CO) 28 February 1949 (1949-02-28) page 1; example 1	1-11
A	US 3 957 786 A (SCHOETENSACK WOLFGANG ET AL) 18 May 1976 (1976-05-18) column 1 -column 2	1-11
A	US 2 969 364 A (LYTTLE DOUGLAS A) 24 January 1961 (1961-01-24) column 1	1-11
A	FR 2 232 320 A (WUELFING JOHANN A) 3 January 1975 (1975-01-03) table 1	1-11
Y	TARANTINO P M ET AL: "INHIBITORS OF DNA POLYMERASE III AS NOVEL ANTIMICROBIAL AGENTS AGAINST GRAM-POSITIVE EUBACTERIA" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 43, no. 8, August 1999 (1999-08), pages 1982-1987, XP002939034 ISSN: 0066-4804 cited in the application tables 1-3	1-11

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06311

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TARANTINO P.M. ET AL.: "6-Anilinouracil-Based Inhibitors of Bacillus subtilis DNA Polymerase III: Antipolymerase and Antimicrobial Structure-Activity Relationships Based on Substitution at Uracil N3" J. MED. CHEM., vol. 42, 1999, pages 2035-2040, XP002213503 cited in the application page 2037; table 1 ---	1-11
A	DALY J.S. ET AL.: "In Vitro Antimicrobial Activities of Novel Anilinouracils Which Selectively Inhibit DNA Polymerase III of Gram-positive Bacteria" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 44, no. 8, 2000, pages 2217-2221, XP002213504 cited in the application the whole document -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/06311

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0129010 A	26-04-2001	AU 2247701 A	30-04-2001
		WO 0129010 A1	26-04-2001
WO 0071523 A	30-11-2000	AU 5043100 A	12-12-2000
		EP 1185517 A1	13-03-2002
		WO 0071523 A1	30-11-2000
WO 0020556 A	13-04-2000	US 6417180 B1	09-07-2002
		AU 2343300 A	26-04-2000
		EP 1121130 A2	08-08-2001
		WO 0020556 A2	13-04-2000
WO 9606614 A	07-03-1996	US 5516905 A	14-05-1996
		AT 196735 T	15-10-2000
		AU 703511 B2	25-03-1999
		AU 3418595 A	22-03-1996
		AU 3578299 A	09-09-1999
		CA 2198739 A1	07-03-1996
		DE 69519031 D1	09-11-2000
		DE 69519031 T2	17-05-2001
		EP 0772439 A1	14-05-1997
		ES 2151608 T3	01-01-2001
		JP 10509134 T	08-09-1998
		WO 9606614 A1	07-03-1996
US 6177437 B1	23-01-2001	NONE	
FR 1294809 A	01-06-1962	NONE	
US 4576948 A	18-03-1986	NONE	
GB 618826 A	28-02-1949	NONE	
US 3957786 A	18-05-1976	DE 1942405 A1	16-09-1971
		AT 302359 B	15-09-1972
		AT 318651 B	11-11-1974
		BE 755015 A1	01-02-1971
		BG 17585 A3	10-11-1973
		BG 17795 A3	25-12-1973
		BG 17796 A3	25-12-1973
		CA 956944 A1	29-10-1974
		CH 582173 A5	30-11-1976
		CH 551990 A	31-07-1974
		DK 124031 B	04-09-1972
		ES 382842 A1	16-02-1973
		FI 54479 B	31-08-1978
		FR 2073300 A1	01-10-1971
		GB 1309324 A	07-03-1973
		HK 23678 A	12-05-1978
		HU 163664 B	27-10-1973
		IE 35177 B1	10-12-1975
		IL 35121 A	14-03-1974
		LU 61527 A1	22-06-1971
		NL 7012364 A ,B	23-02-1971
		NO 129148 B	04-03-1974
		SE 386448 B	09-08-1976
		SU 363248 A3	30-12-1972
		SU 399130 A3	27-09-1973

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/06311

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3957786 A		US 4067982 A	10-01-1978
		YU 203979 A1	25-02-1982
		YU 207670 A1	25-02-1982
		ZA 7005729 A	29-03-1972
US 2969364 A	24-01-1961	NONE	
FR 2232320 A	03-01-1975	DE 2329399 A1	02-01-1975
		AT 332425 B	27-09-1976
		AT 430074 A	15-01-1976
		BE 816055 A1	30-09-1974
		DD 119233 A5	12-04-1976
		FI 157974 A	09-12-1974
		FR 2232320 A1	03-01-1975
		HU 168153 B	28-02-1976
		JP 50052077 A	09-05-1975
		NL 7407611 A	10-12-1974
		SE 7407471 A	09-12-1974

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06311

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D239/54 C07D295/02 C07D401/12 C07D403/12 C07D405/12
A61K31/505 A61P31/04

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01 29010 A (ALI AMJAD ;GRAHAM DONALD W (US); MERCK & CO INC (US); TAYLOR GAYLE) 26. April 2001 (2001-04-26) in der Anmeldung erwähnt Beispiele; Tabelle 1 ---	1-11
Y	WO 00 71523 A (BROWN NEAL C ;WRIGHT GEORGE E (US); ZHI CHENGXIN (US); UNIV MASSAC) 30. November 2000 (2000-11-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 2; Ansprüche ---	1-11
Y	WO 00 20556 A (BARNES MARJORIE H ;BROWN NEAL C (US); WRIGHT GEORGE E (US); UNIV M) 13. April 2000 (2000-04-13) in der Anmeldung erwähnt Seite 1 -Seite 3; Anspruch 3 ---	1-11

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. September 2002	10/10/2002

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06311

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 96 06614 A (UNIV MASSACHUSETTS MEDICAL) 7. März 1996 (1996-03-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 3 -Seite 4 ---	1-11
Y	US 6 177 437 B1 (WRIGHT GEORGE E) 23. Januar 2001 (2001-01-23) Seite 1 -Seite 5 ---	1-11
Y	FR 1 294 809 A (MARINIER GEORGES) 1. Juni 1962 (1962-06-01) Seite 1 ---	1-11
Y	US 4 576 948 A (MCCAFFREY RONALD ET AL) 18. März 1986 (1986-03-18) Spalte 2 ---	1-11
Y	GB 618 826 A (BURROUGHS WELLCOME CO) 28. Februar 1949 (1949-02-28) Seite 1; Beispiel 1 ---	1-11
A	US 3 957 786 A (SCHOETENSACK WOLFGANG ET AL) 18. Mai 1976 (1976-05-18) Spalte 1 -Spalte 2 ---	1-11
A	US 2 969 364 A (LYTTLE DOUGLAS A) 24. Januar 1961 (1961-01-24) Spalte 1 ---	1-11
A	FR 2 232 320 A (WUELFING JOHANN A) 3. Januar 1975 (1975-01-03) Tabelle 1 ---	1-11
Y	TARANTINO P M ET AL: "INHIBITORS OF DNA POLYMERASE III AS NOVEL ANTIMICROBIAL AGENTS AGAINST GRAM-POSITIVE EUBACTERIA" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 43, Nr. 8, August 1999 (1999-08), Seiten 1982-1987, XP002939034 ISSN: 0066-4804 in der Anmeldung erwähnt Tabellen 1-3 --- -/--	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06311

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	TARANTINO P.M. ET AL.: "6-Anilinouracil-Based Inhibitors of Bacillus subtilis DNA Polymerase III: Antipolymerase and Antimicrobial Structure-Activity Relationships Based on Substitution at Uracil N3" J. MED. CHEM., Bd. 42, 1999, Seiten 2035-2040, XP002213503 in der Anmeldung erwähnt Seite 2037; Tabelle 1 ---	1-11
A	DALY J.S. ET AL.: "In Vitro Antimicrobial Activities of Novel Anilinouracils Which Selectively Inhibit DNA Polymerase III of Gram-positive Bacteria" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Bd. 44, Nr. 8, 2000, Seiten 2217-2221, XP002213504 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlic en, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06311

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0129010	A	26-04-2001	AU	2247701 A	30-04-2001
			WO	0129010 A1	26-04-2001
WO 0071523	A	30-11-2000	AU	5043100 A	12-12-2000
			EP	1185517 A1	13-03-2002
			WO	0071523 A1	30-11-2000
WO 0020556	A	13-04-2000	US	6417180 B1	09-07-2002
			AU	2343300 A	26-04-2000
			EP	1121130 A2	08-08-2001
			WO	0020556 A2	13-04-2000
WO 9606614	A	07-03-1996	US	5516905 A	14-05-1996
			AT	196735 T	15-10-2000
			AU	703511 B2	25-03-1999
			AU	3418595 A	22-03-1996
			AU	3578299 A	09-09-1999
			CA	2198739 A1	07-03-1996
			DE	69519031 D1	09-11-2000
			DE	69519031 T2	17-05-2001
			EP	0772439 A1	14-05-1997
			ES	2151608 T3	01-01-2001
			JP	10509134 T	08-09-1998
			WO	9606614 A1	07-03-1996
US 6177437	B1	23-01-2001	KEINE		
FR 1294809	A	01-06-1962	KEINE		
US 4576948	A	18-03-1986	KEINE		
GB 618826	A	28-02-1949	KEINE		
US 3957786	A	18-05-1976	DE	1942405 A1	16-09-1971
			AT	302359 B	15-09-1972
			AT	318651 B	11-11-1974
			BE	755015 A1	01-02-1971
			BG	17585 A3	10-11-1973
			BG	17795 A3	25-12-1973
			BG	17796 A3	25-12-1973
			CA	956944 A1	29-10-1974
			CH	582173 A5	30-11-1976
			CH	551990 A	31-07-1974
			DK	124031 B	04-09-1972
			ES	382842 A1	16-02-1973
			FI	54479 B	31-08-1978
			FR	2073300 A1	01-10-1971
			GB	1309324 A	07-03-1973
			HK	23678 A	12-05-1978
			HU	163664 B	27-10-1973
			IE	35177 B1	10-12-1975
			IL	35121 A	14-03-1974
			LU	61527 A1	22-06-1971
			NL	7012364 A ,B	23-02-1971
			NO	129148 B	04-03-1974
			SE	386448 B	09-08-1976
			SU	363248 A3	30-12-1972
			SU	399130 A3	27-09-1973

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlic en, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06311

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 3957786 A		US	4067982 A	10-01-1978
		YU	203979 A1	25-02-1982
		YU	207670 A1	25-02-1982
		ZA	7005729 A	29-03-1972
US 2969364 A	24-01-1961	KEINE		
FR 2232320 A	03-01-1975	DE	2329399 A1	02-01-1975
		AT	332425 B	27-09-1976
		AT	430074 A	15-01-1976
		BE	816055 A1	30-09-1974
		DD	119233 A5	12-04-1976
		FI	157974 A	09-12-1974
		FR	2232320 A1	03-01-1975
		HU	168153 B	28-02-1976
		JP	50052077 A	09-05-1975
		NL	7407611 A	10-12-1974
		SE	7407471 A	09-12-1974