

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 239/22, A61K 31/505, A61P 31/04		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/12484
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	9. März 2000 (09.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06124 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. August 1999 (20.08.99) (30) Prioritätsdaten: 198 38 998.1 27. August 1998 (27.08.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRANDS, Michael [DE/DE]; Kinderbusch 6b, D-42329 Wuppertal (DE). ES-SAYED, Mazen [DE/DE]; Claydusweg 3, D-42115 Wuppertal (DE). HÄBICH, Dieter [DE/DE]; Krummacher- strasse 82, D-42115 Wuppertal (DE). RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). KRÜGER, Joachim [DE/DE]; Am Eckbusch 53, D-42113 Wuppertal (DE). ENDERMANN, Rainer [DE/DE]; In den Birken 152a, D-42113 Wuppertal (DE). GAHLMANN, Reinhold [DE/DE]; An der Bük 39, D-42327 Wuppertal (DE). KROLL, Hein-Peter [DE/DE]; Pahlkestrasse 96, D-42115 Wuppertal (DE). GESCHKE, Frank-Ulrich [DE/DE]; Rabenweg 46, D-42115 Wuppertal (DE). DE MEIJERE, Armin [DE/DE]; Brombeerweg 13, D-37077		Göttingen (DE). BELOV, Vladimir N. [RU/RU]; Kosmo- nautov, 27-2-90, St.Petersburg, 196211 (RU). SOKOLOV, Victor [RU/RU]; Nastarnikov, 26-1-251, St.Petersburg, 195298 (RU). KOZHUSHKOV, Sergej [RU/DE]; Hohe Linde 4, D-37075 Herberhausen (DE). KORDES, Markus [DE/DE]; Stauffenberggring 8, D-37075 Göttingen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, *AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(54) Title: TAN-1057 DERIVATIVES			
(54) Bezeichnung: TAN-1057 DERIVATE			
(57) Abstract			
The invention relates to novel derivatives of natural substances, to a method for producing said derivatives, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment of diseases in humans and animals.			
(57) Zusammenfassung			
Die Erfindung betrifft neue Naturstoffderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

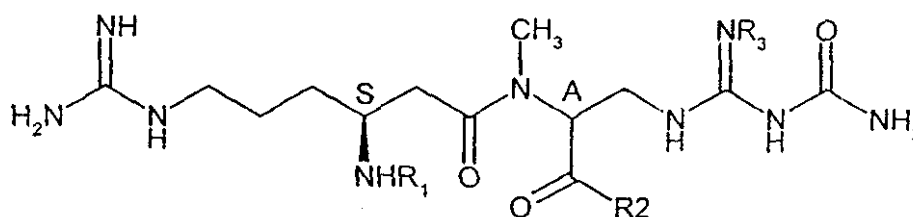
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

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

TAN-1057 DERIVATE

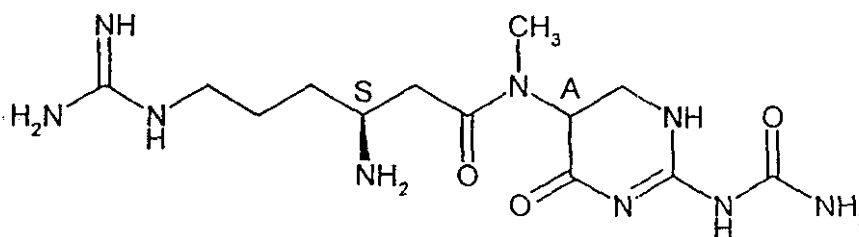
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Naturstoffderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren.

Die EP-A-0339596 offenbart Antibiotika der Formel



die durch Kultivieren eines Mikroorganismus der Gattung Flexibacter erhalten werden.

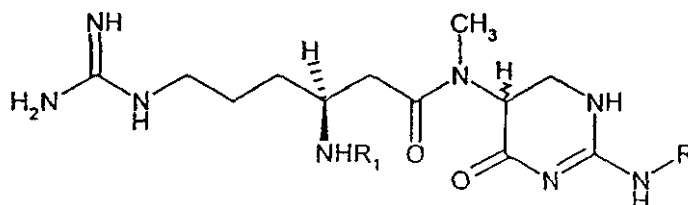
Spezifisch werden dort auch die folgenden Verbindungen beschrieben



in denen das A-Kohlenstoffatom die S-Konfiguration aufweist (TAN-1057A) oder die R-Konfiguration aufweist (TAN-1057B). Y. Funabashi et al.; Tetrahedron 49, 13, 1993 beschreiben die chemische und strukturelle Charakterisierung von TAN-1057A und TAN-1057. B. N. Katayama et al.; J. Antibiotics, 46, 606, 1993 berichten über die Taxonomie der TAN-1057-erzeugenden Organismen sowie die biologischen

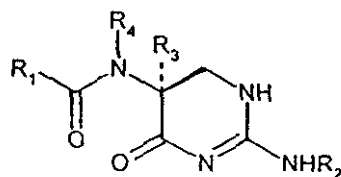
Eigenschaften des TAN-1057. Totalsynthesen der TAN-1057-Verbindungen wurden von C. Yuan und R.M. Williams in J.

Am. Chem., Soc. 119, 11777, 1997 und A. de Meijere et al. in Eur. J. Org. Chem. 1998, 777 veröffentlicht. Erste Derivate der TAN-1057-Verbindungen wurden durch R.M. Williams in J. Antibiotics; 51, 189, 1998 beschrieben. Die Derivatisierungen betreffen jedoch weitgehend den cyclischen Amidinoharnstoff-Teil des Moleküls. So werden z.B. Derivate des Typs



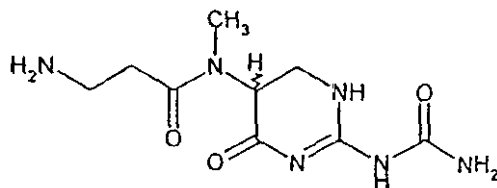
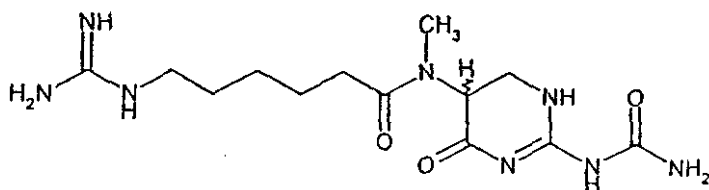
worin R Ac, C₆H₅, COOMe, SO₂Me sowie CO₂CH₂Ph darstellt, beschrieben.

Die nach dem Prioritätstag dieser Anmeldung veröffentlichte WO 99/07685 offenbart am cyclischen Amidinoharnstoff-Teil des Moleküls acylierte und darüber hinaus phosphorylierte Derivate der allgemeinen Formel:



worin $R_2 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - R$ oder $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OH}) - R$ ist.

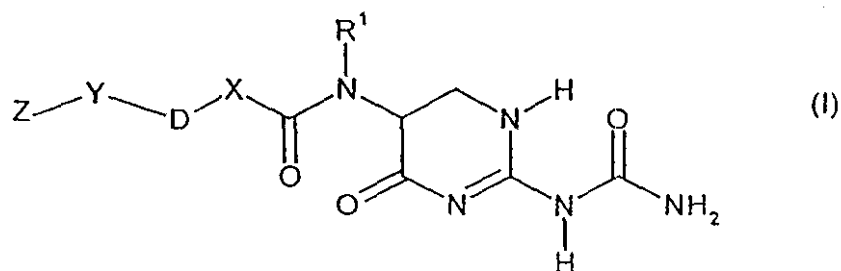
Lediglich zwei Derivatisierungen (J. Antibiotics; 51, 189, 1998) betreffen den (S)- β -Homoarginin-Teil:



5 Diese Derivatisierungen führten jedoch zu einem vollständigen Verlust der biologischen Aktivität.

Die Erfinder der vorliegenden Erfindung stellten sich die Aufgabe, weitere Derivate der TAN-1057-Verbindungen zu synthetisieren, um ihre biologischen bzw. pharmakologischen Wirkungen zu untersuchen. Den Erfindern gelang es nach Überwindung schwieriger synthetischer Probleme weitere neue, im (S)- β -Homoarginin-Teil des TAN 1057 derivatisierte Verbindungen nach einem neuen allgemein anwendbaren Verfahren zu synthetisieren, die überraschender Weise bei vergleichbarer Wirksamkeit über eine wesentlich geringere Toxizität verfügen.

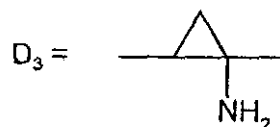
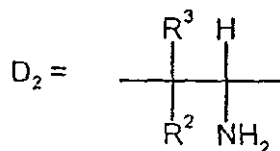
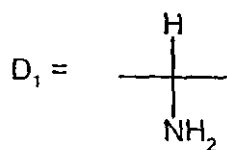
15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der allgemeinen Formel:



worin R^1 Wasserstoff oder (C_1-C_6) Alkyl ist,

X eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_m-$ darstellt, worin m 0, 1 oder 2 ist,

5 D ausgewählt wird aus Gruppen der Formeln D_1 bis D_3



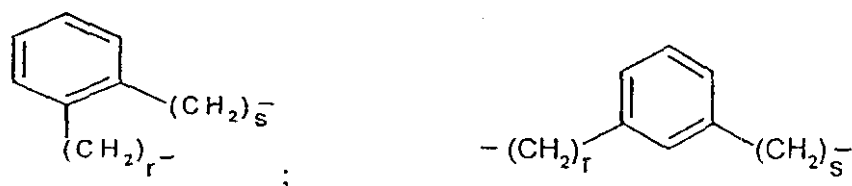
worin R^2 Wasserstoff oder Hydroxy ist,

10

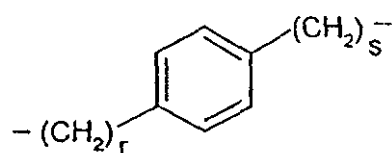
R^3 Wasserstoff ist, oder

R^2 und R^3 zusammen eine Oxogruppe bilden,

15 Y eine geradkettige oder verzweigt-kettige (C_1-C_5) Alkandiyl-Gruppe, in der gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom durch -O- oder -NH- ersetzt sein kann und die gegebenenfalls durch Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder eine Gruppe der folgenden Formeln

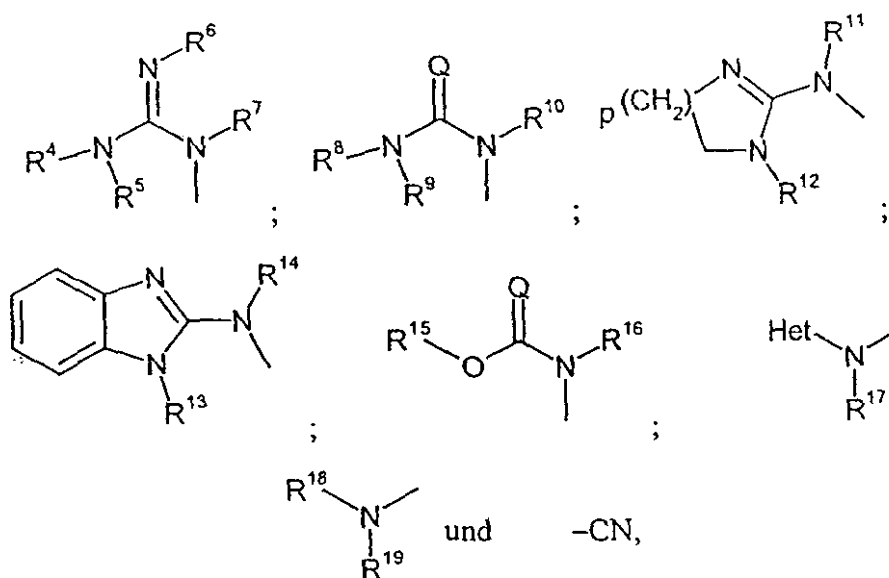


und



darstellt, worin r und s gleich oder verschieden sind und 0, 1 oder 2 sind,

Z eine Gruppe darstellt, die ausgewählt wird aus Gruppen der Formel



worin R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ und R¹⁹ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₄)Alkanoyl, t-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl und Benzyl besteht,

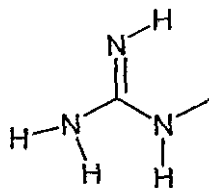
Q Sauerstoff oder Schwefel darstellt und

p 1, 2, oder 3 darstellt und

Het eine 5- oder 6-gliedrige, heteroaromatische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen darstellt,

mit Ausnahme der Verbindungen, worin

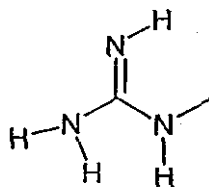
R¹ Methyl ist, m 1 ist, D D₁ ist, Y -(CH₂)₃- ist, und Z eine Gruppe der Formel



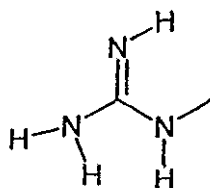
ist,

und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Der TAN1057A/B entsprechende Fall, worin R¹ Methyl ist, m 1 ist, D D₁ ist, Y -(CH₂)₃- ist, und Z eine Gruppe der Formel



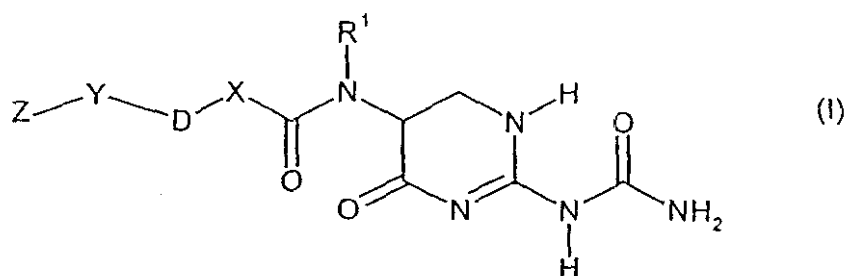
ist, der von den erfindungsgemäß beanspruchten Verbindungen ausgenommen ist, entspricht dem Fall, worin D D₂ ist, R² und R³ Wasserstoff sind, R¹ Methyl ist, m 1 ist, Y -(CH₂)₂- ist, und Z eine Gruppe der Formel



ist, der daher ebenfalls von den erfindungsgemäßen Verbindungen ausgenommen ist.

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bevorzugt Verbindungen der allgemeinen Formel:

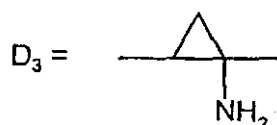
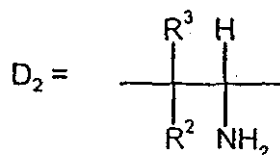
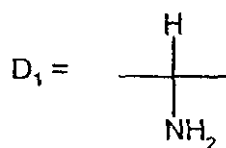


10

worin R^1 Wasserstoff oder (C_1-C_6) Alkyl ist,

X eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_m-$ darstellt, worin m 0, 1 oder 2 ist,

15 D ausgewählt wird aus Gruppen der Formeln D_1 bis D_5

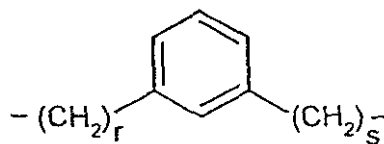
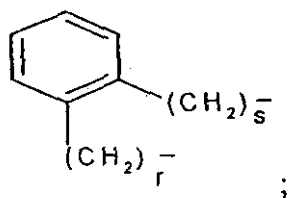


worin R^2 Wasserstoff oder Hydroxy ist,

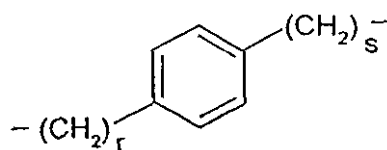
5 R³ Wasserstoff ist, oder

R^2 und R^3 zusammen eine Oxogruppe bilden,

Y eine geradkettige oder verzweigt-kettige (C₁-C₅)Alkandiyyl-Gruppe, in der
10 gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom durch -O- oder -NH- ersetzt sein kann
und die gegebenenfalls durch Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder
eine Gruppe der folgenden Formeln



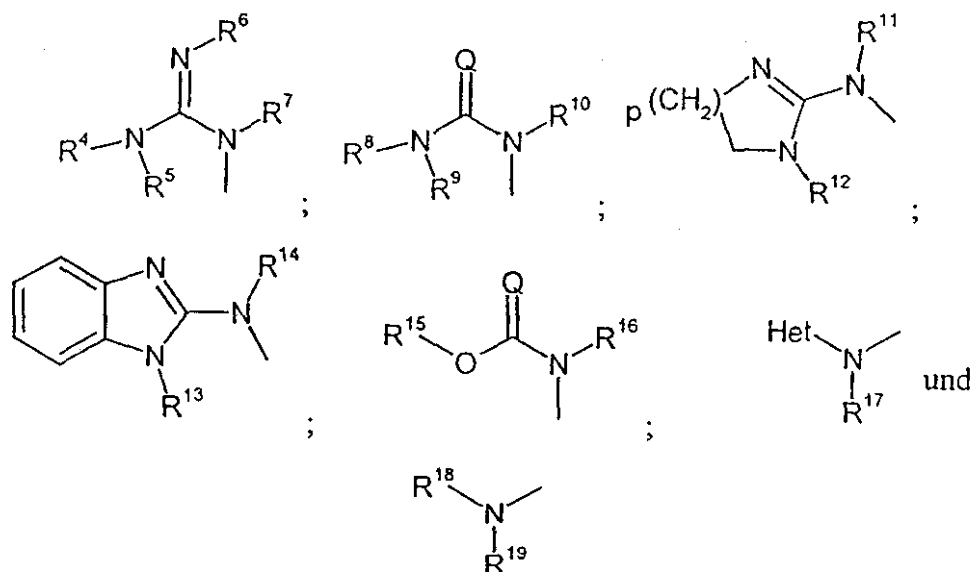
und



darstellt, worin r und s gleich oder verschieden sind und 0, 1 oder 2 sind,

Z eine Gruppe darstellt, die ausgewählt wird aus Gruppen der Formel

5



10

worin R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ und R¹⁹ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₄)Alkanoyl, t-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl und Benzyl besteht,

15

Q Sauerstoff oder Schwefel darstellt und

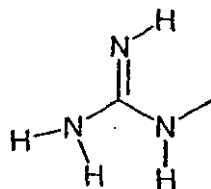
p 1, 2, oder 3 darstellt und

20

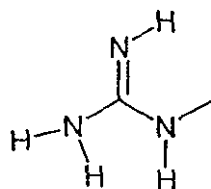
Het eine 5- oder 6-gliedrige, heteroaromatische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen darstellt,

mit Ausnahme der Verbindungen, worin

R¹ Methyl ist, m 1 ist, D D₁ ist, Y -(CH₂)₃- ist, und Z eine Gruppe der Formel



5 ist (entsprechend dem Fall, worin D D₂ ist, R² und R³ Wasserstoff sind, R¹ Methyl ist, m 1 ist, Y -(CH₂)₂- ist, und Z eine Gruppe der Formel



10 ist),

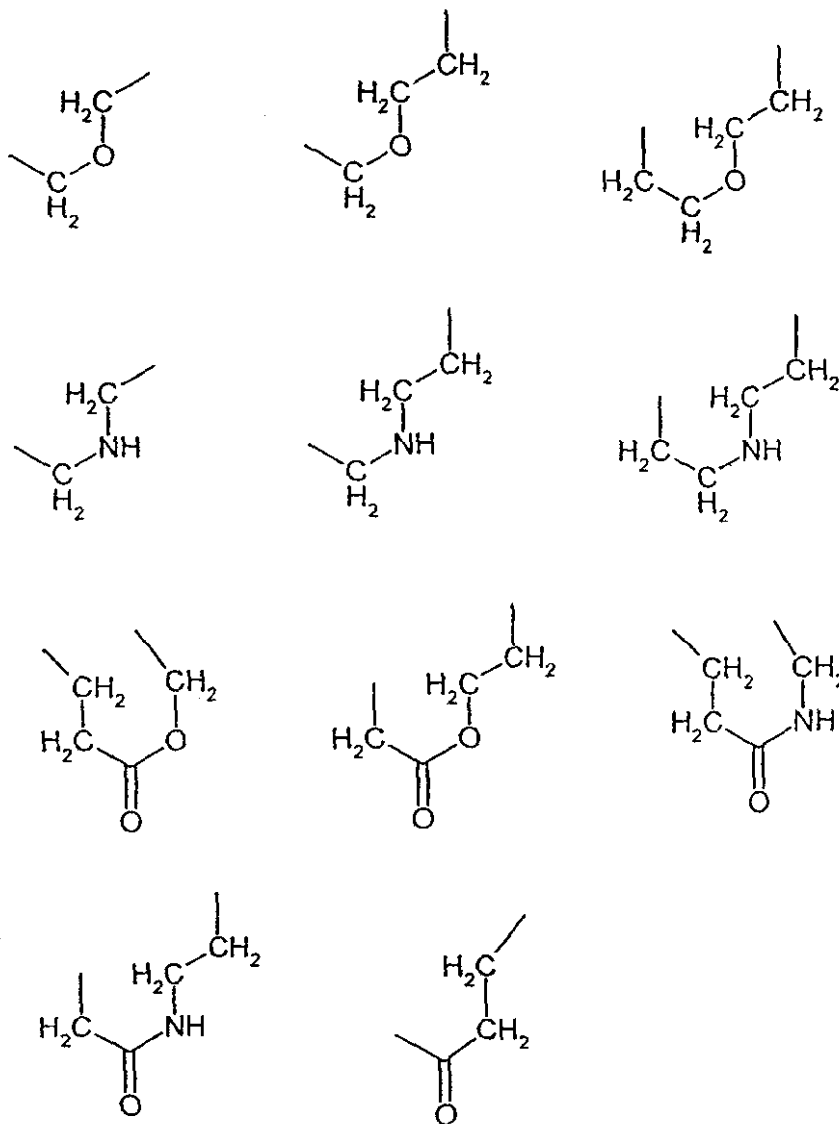
und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

15 m in der Gruppe der Formel -(CH₂)_m- für X ist bevorzugt 1 oder 2. Die Gruppe der Formel -(CH₂)_m- für X schließt daher bevorzugt eine Methylen- oder eine Ethylen- (Ethan-1,2-diyl)-Gruppe ein. Besonders bevorzugt ist X eine Methylengruppe.

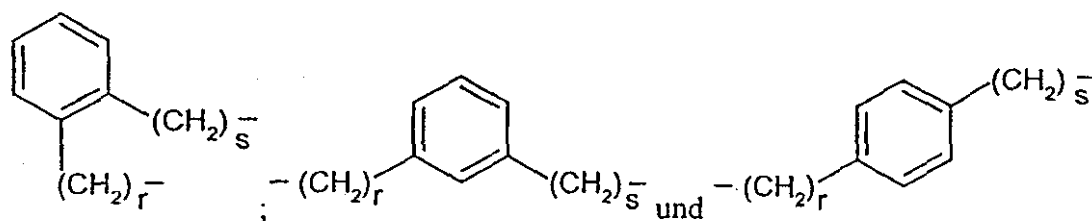
20 Eine geradkettige oder verzweigt-kettige (C₁-C₅)Alkandiyl-Gruppe, in der gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom durch -O- oder -NH- ersetzt sein kann und die zusätzlich gegebenenfalls durch Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, in der Definition von Y schließt beispielsweise geradkettige (C₁-C₅)Alkandiyl-Gruppen ein, wie Methylen, Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl und Pentan-1,5-diyl. Bevorzugt sind geradkettige (C₁-C₄)Alkandiyl-Gruppen.

Eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₃)Alkandiyl-Gruppe, in der ein Kohlenstoffatom durch -O- oder -NH- ersetzt ist und die zusätzlich gegebenenfalls durch Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, in der Definition von Y schließen z.B. Gruppen der Formel ein:

5

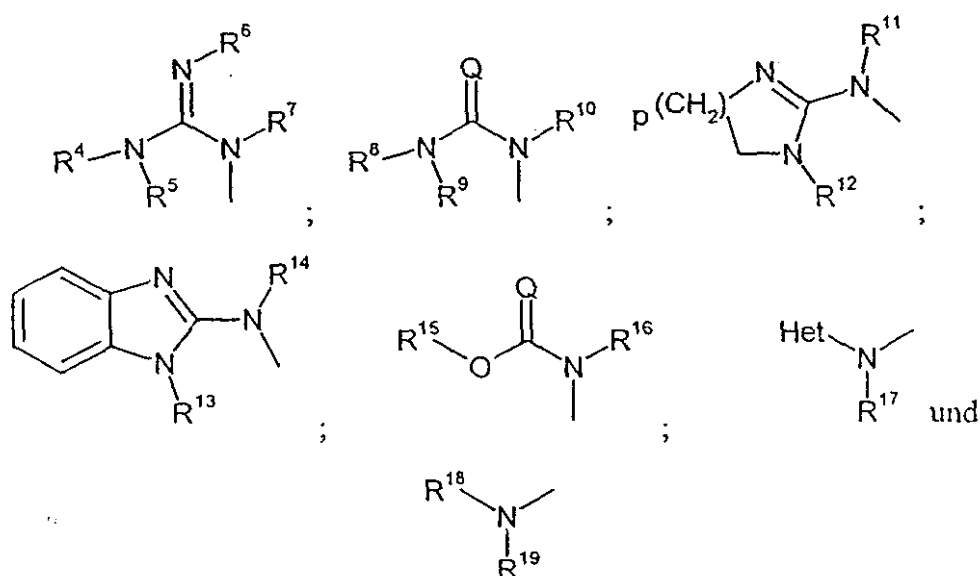


Dabei kann die Bindung der Gruppen an Z von beiden Seiten aus erfolgen.



für Y schließen beispielweise symmetrische Reste, in denen r und s gleich sind, oder unsymmetrische Reste ein, wobei symmetrische Reste, worin r und s 0 sind, also 1,2-Phenylene, 1,3-Phenylene und 1,4 Phenylene bevorzugt sind. Besonders bevorzugt ist 1,3- bzw. m-Phenylene.

In der allgemeinen Formel (I) wird Z ausgewählt aus Gruppen der Formel



worin R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} und R^{19} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl, (C_1-C_4) Alkanoyl, t-Butoxycarbonyl, Benzyl-oxycarbonyl und Benzyl besteht,

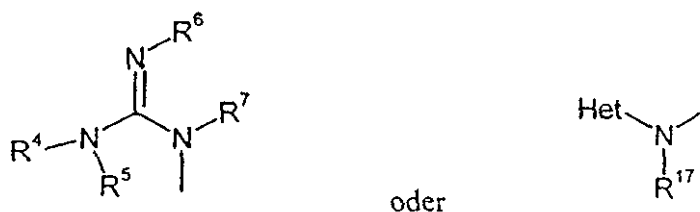
Q Sauerstoff oder Schwefel darstellt und

p 1, 2, oder 3 darstellt und

Het eine 5- oder 6-gliedrige, heteroaromatische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen.

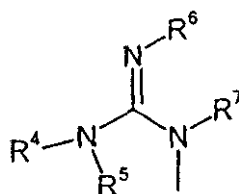
5

Unter diesen Gruppen für Z sind



10 worin R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^{17} wie oben definiert sind, bevorzugt.

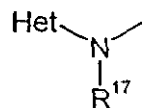
Besonders bevorzugt ist Z eine Gruppe der Formel



15

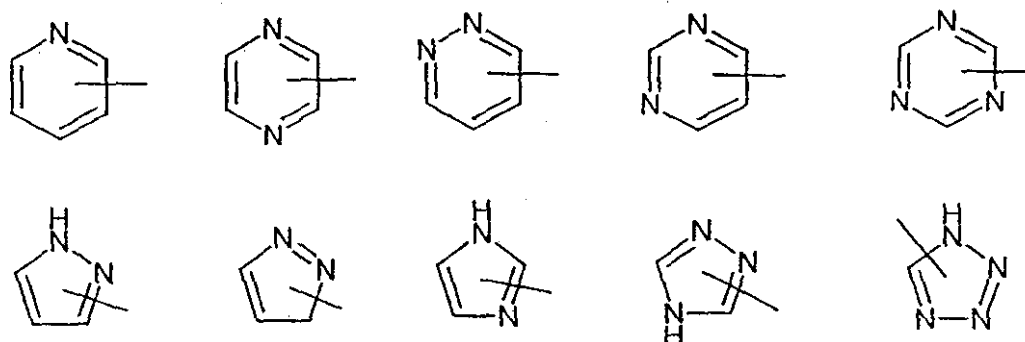
worin R^4 , R^5 , R^6 und R^7 wie oben definiert, bevorzugt Wasserstoff sind.

In der Gruppe der Formel



20

für Z wird Het zweckmäßig aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus der Gruppe der Formeln:



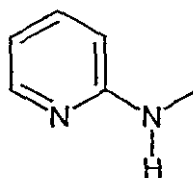
5 Dabei kann die Bindung der Azole, d.h. der fünfgliedrigen, ungesättigten, heterocyclischen Ringsysteme mit 1 bis 4 Stickstoffatomen sowohl über ein Kohlenstoff- als auch über ein Stickstoffatom erfolgen.

Unter diesen sind sechsgliedrige Heteroaromaten mit 1 bis 3 Stickstoffatomen bevorzugt.

10

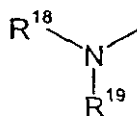
Besonders bevorzugt ist Het Pyridyl, einschließlich 2-Pyridyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridyl, wobei 2-Pyridyl besonders bevorzugt ist.

Ganz besonders bevorzugt ist Z



15

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist Z eine Gruppe der Formel



20

worin R^{18} und R^{19} wie oben definiert sind.

(C₁-C₆)Alkyl in den obigen Definitionen von R¹ und R⁴ bis R¹⁹ bedeutet eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, sek.-Butyl, iso-Butyl, Pentyl und Hexyl, wobei (C₁-C₄)Alkyl-Gruppen bevorzugt sind und besonders Methyl bevorzugt ist.

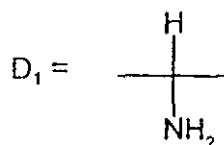
Bevorzugt stehen R⁴ bis R¹⁹ für Wasserstoff.

(C₁-C₄)Alkanoyl in der Definition von R⁴ bis R¹⁹ steht beispielweise für Formyl, Acetyl, Propionyl und Butanoyl, wobei Formyl und Acetyl bevorzugt sind.

Q steht bevorzugt für Sauerstoff.

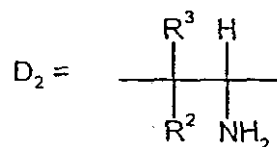
p steht bevorzugt für 1 oder 2.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung steht die Gruppe D für



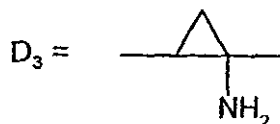
20

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung steht die Gruppe D für



25 worin R² und R³ wie im oben definiert sind, bevorzugt Wasserstoff sind.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung steht die Gruppe D für



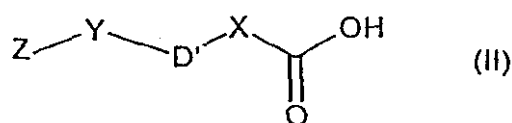
- 5 Darunter sind die Gruppen D_1 und D_2 bevorzugter und D_1 ist noch bevorzugter. Ferner ist der Fall, worin R^2 und R^3 in D_2 beide Wasserstoff sind, bevorzugt.

Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können konventionelle nicht-giftige Salze sein und schließen beispielsweise Salze mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren ein. Solche
 10 Säureadditionssalze schließen organische Säuresalze (z.B. Acetate, Propionate, Laktate, Citrate, Benzoate, Trifluoracetate, Maleate, Tartrate, Fumarate, Methansulfonate, Ethansulfonate, Benzolsulfonate, Formiate, Toluolsulfonate, Naphthalindisulfonate, etc.) und anorganische Säuresalze (z.B. Hydrochloride, Hydrobromide,
 15 Hydroiodide, Sulfate, Nitrate, Phosphate, etc.) ein.

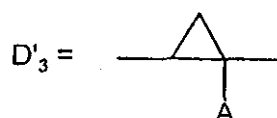
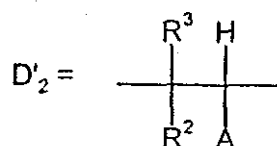
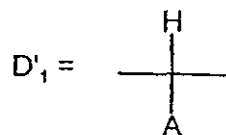
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Folge von Doppelbindungen und asymmetrischen Kohlenstoffatomen als Stereoisomere, wie cis-,
 trans-Isomere sowie Konfigurationsisomere wie Enantiomere oder Diastereomere
 20 vorliegen, und diese Isomere und Mischungen davon sind im Umfang der vorliegenden Erfindung enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt, in dem man Verbindungen der Formel (II)

25

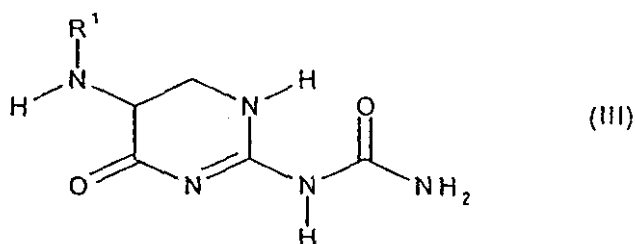


worin X, Y und Z wie oben definiert sind und D' ausgewählt wird aus Gruppen der Formeln D'₁ bis D'₃,



5

worin R² und R³ wie oben definiert sind und A eine konventionell geschützte Aminogruppe ist, mit Verbindungen der Formel (III)



10

worin R¹ wie oben definiert ist, in Gegenwart von Kupplungsmitteln, wahlweise in Gegenwart von Basen umgesetzt und in der geschützten Aminogruppe A die konventionelle Schutzgruppe nach an sich bekannten Verfahren abspaltet.

15

Die Verbindung der Formel (III) wird synthetisiert nach V.V. Sokolov, S.I. Kozhushkov, S. Nikolskaya, V.N. Belov, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 777.

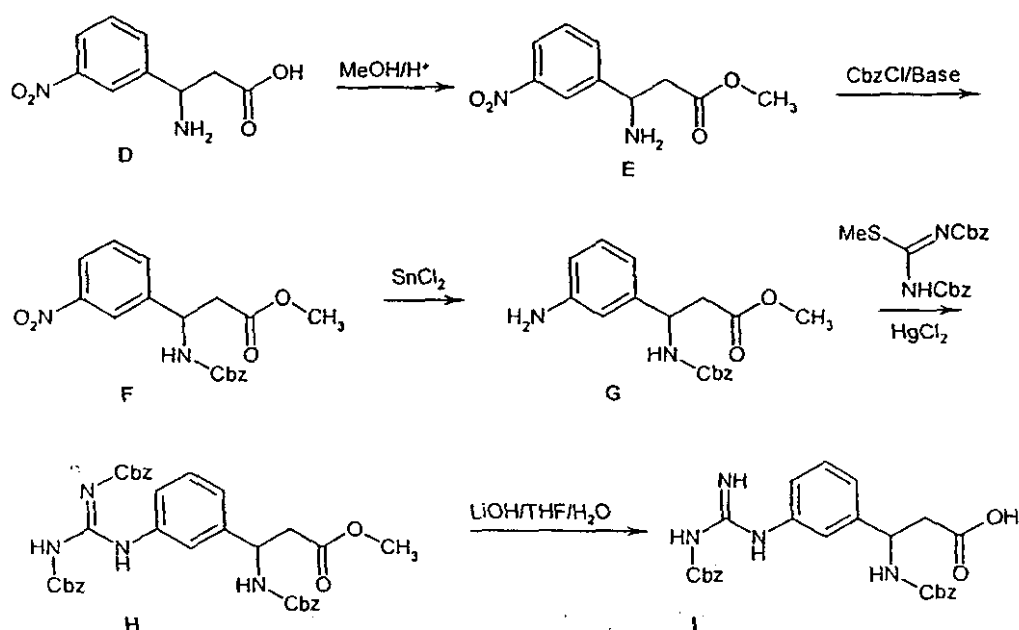
Als Verbindungen der Formel (II) für die Amidbildung werden entsprechend geschützte Aminosäuren, die z.B. durch Kettenverlängerung aus den α -Aminosäuren zugänglich sind (vgl. H.M.M. Bastiaans, A.E. Alewijnse, J.L. van der Baan, H.C.J. Ottenheijm, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7659), eingesetzt.

5

Enthält die geradkettige oder verzweigte (C₁-C₃)Alkandiy-Gruppe für Y funktionelle Gruppen, wie Hydroxy-, Keto-, Ester- oder Amidfunktionen so erfolgt deren Einführung bzw. Aufbau nach Standardverfahren (s. z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 und 2.).

10

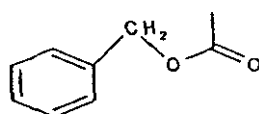
Beispielsweise erfolgt die Herstellung von 3-(Benzyloxycarbonylamino)-3-[3'-(N-benzyloxycarbonylguanidino)phenyl]-propionsäure nach folgendem Schema 1.



15

Schema 1

Cbz:



MeOH:

Methanol

THF: Tetrahydrofuran

H⁺: Säure

5

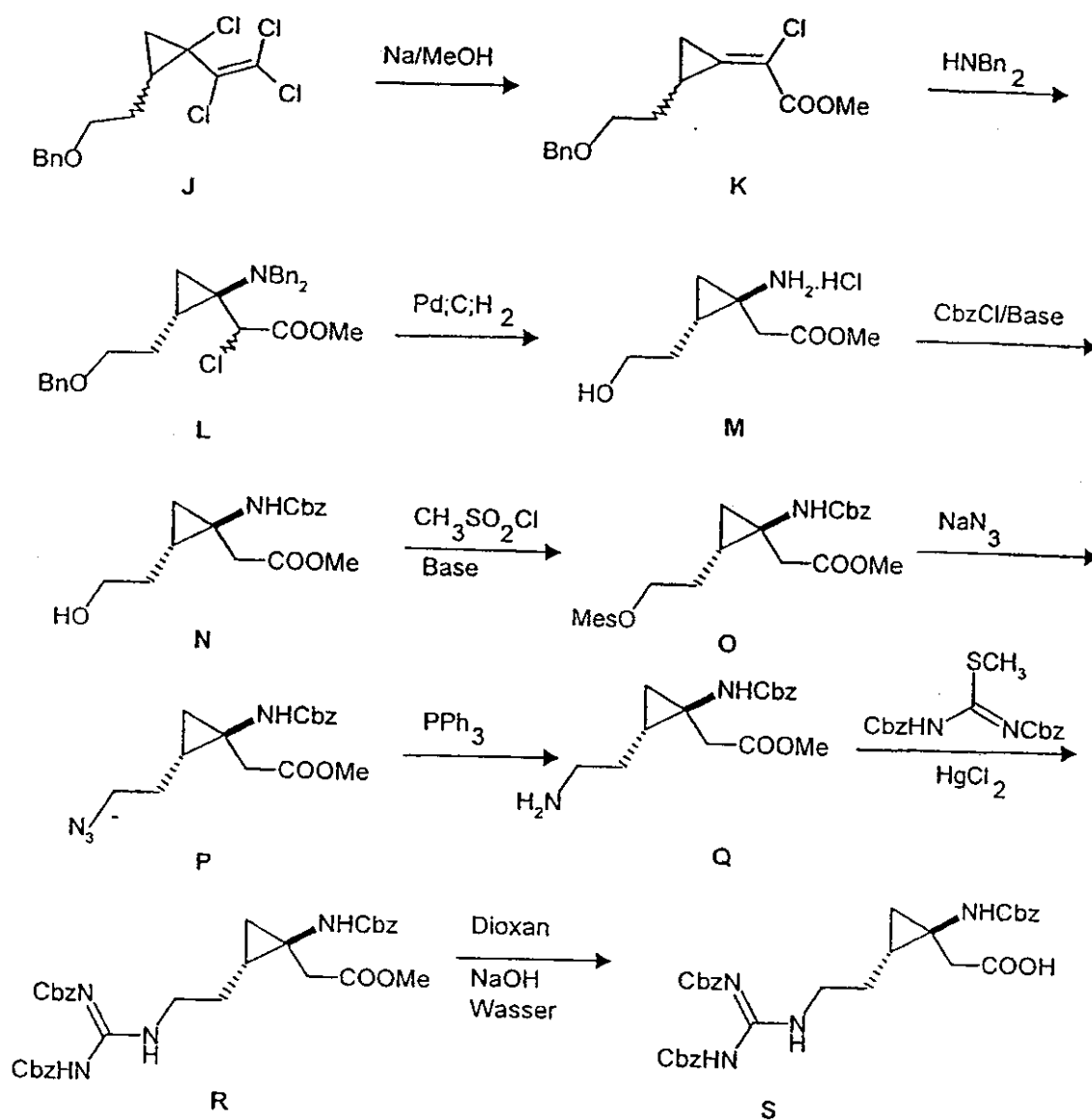
Dabei wird die Verbindung D (E. Proft, F.-J. Becker, *J. prakt. Chemie* 1965, 30, 18) beispielsweise mit Methanol in Gegenwart von z.B. konzentrierter Schwefelsäure verestert. Die freie Aminogruppe wird im Zweiphasensystem Dichlormethan/Base, wie z.B. gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung mittels Chlorkohlensäurebenzylester in das Benzylcarbammat überführt. Die Reduktion der aromatischen Nitrogruppe erfolgt mit Zinn(II)-chlorid. Anschließende Umsetzung mit Bis(benzyl-oxy-carbonyl)-S-methylthioharnstoff (W. Su, *Synth. Commun.* 1996, 26, 407) in Gegenwart von Quecksilber(II)chlorid und Spaltung des Methylesters im Basischen ergibt die Carbonsäure I.

15

In den obigen Reaktionen können auch die unten aufgeführten allgemein anwendbaren Lösungsmittel, Säuren und Basen anstelle der hier genannten verwendet werden.

20

Die Darstellung der Verbindungen der Formel (II), in denen D D₃ ist, erfolgt beispielweise wie an folgendem Beispiel erläutert:



Schema 2

5 Dabei bedeuten:

Bn: $-\text{CH}_2\text{-Ph}$

Cbz: $\text{PhCH}_2\text{-O-C(O)-}$

10

Mes: $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-}$

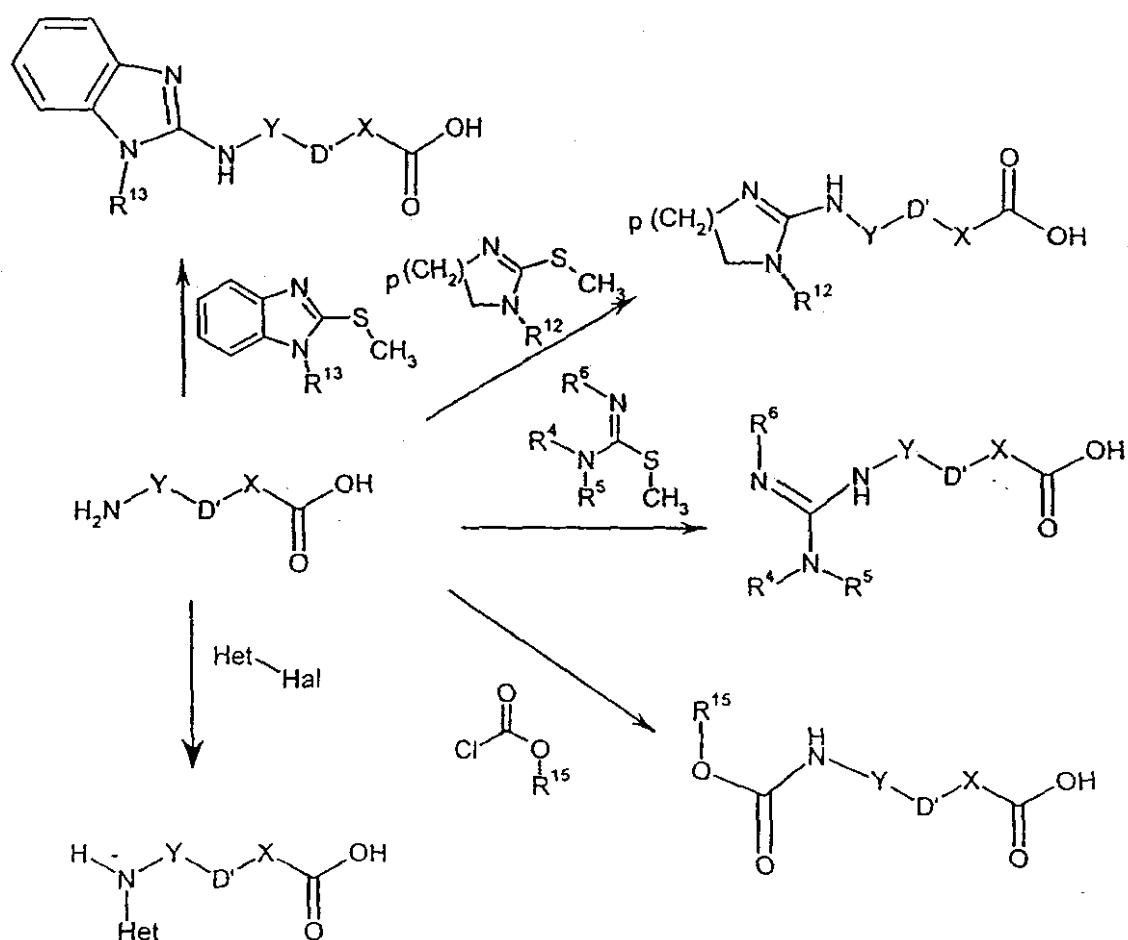
Me: Methyl

Die Umsetzungen erfolgen dabei bevorzugt unter den im experimentellen Teil geschilderten Bedingungen.

5 Der Aufbau des Restes Z in der Säurekomponente der Formel (II) erfolgt prinzipiell durch Umsetzung eines S-Methylthioharnstoffderivats mit einer terminalen Aminogruppe. Diese Reaktion wird durch basische Reagenzien wie tertiäre Amine oder Natriumhydroxid gegebenenfalls in Gegenwart von Quecksilber(II)-chlorid vermittelt.

10 Ist Z eine Carbamatgruppe, so wird die Carbamatgruppe durch Umsetzung der terminalen Aminogruppe mit einem Chlorkohlensäureester in Gegenwart einer Base (z.B. ein tertiäres Amin oder Natriumhydroxid) erhalten (Schema 3). Die Säurefunktion kann dabei frei oder durch eine entsprechende Schutzgruppe (z.B. ein Alkylester) blockiert vorliegen.

15



Schema 3

5

Die Substituenten bzw. Substituentengruppen sind dabei wie oben definiert, und Hal bedeutet Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom und Iod.

10

Im Falle, daß $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ und R^{19} in den obigen Verfahren nicht Wasserstoff sondern (C_1-C_6) Alkyl, (C_1-C_4) Alkanoyl, t-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl und Benzyl sind, erfolgt die Alkylierung der Aminogruppen nach üblichen Verfahren, beispielsweise mit Alkylierungsmitteln, wie Alkylhalogeniden, Sulfonsäureestern oder substituierten oder unsubstituierten Dialkyl- oder Diarylsulfonaten, wie Methyljodid oder Dimethylsulfat und die Einführung von (C_1-C_4) Alkanoyl, t-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl und Benzyl,

15

bei denen es sich um konventionelle Aminoschutzgruppen handelt, erfolgt nach üblichen Verfahren (vgl. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Auflage, John Wiley and Sons, New York, 1991).

- 5 Die Abspaltung der konventionellen Aminoschutzgruppe in der konventionell geschützten Aminogruppe A erfolgt zweckmäßig nach den unten beschriebenen Verfahren.

10 Als Kupplungsmittel in der Reaktion der Verbindungen der Formel (II) und (III) können bekannte Reagenzien wie z.B. [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-uronium]hexafluorophosphat (HATU) oder [Bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium]hexa-fluorophosphat (PyBroP) verwendet werden, da mit ihnen die Kupplung glatt und mit hohen Ausbeuten verläuft.

15 Als konventionelle Aminoschutzgruppe in der konventionell geschützten Aminogruppe A (also der konventionell geschützten -NH₂-Gruppe) können übliche in der Peptidchemie verwendete Aminoschutzgruppen eingesetzt werden. Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, 2-Chloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 20 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl oder Triphenylmethyl, wobei Benzyloxycarbonyl besonders bevorzugt ist.

25 Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe in der konventionell geschützten Aminogruppe A erfolgt nach konventionellen Verfahren (vgl. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Auflage, John Wiley and Sons, New York, 1991), und zwar vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl mit Salzsäure in Dioxan, 30 Fluorenyl-9-methoxycarbonyl mit Piperidin und Benzyloxycarbonyl durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Katalysatoren wie z.B. mit Raney-Nickel, Palladium,

Palladium auf Kohle oder Platin oder bevorzugt Palladium(II)chlorid. Gegebenenfalls in der Gruppe Z ebenfalls vorhandene Aminoschutzgruppen, wie z.B. Benzyl-oxycarbonyl können bei dieser Umsetzung ebenfalls abgespalten werden.

5 Die Reaktionen werden in der vorliegenden Erfindung in inerten organischen Lösungsmitteln durchgeführt, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether wie Diethylether, 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan oder Tetrachlorethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol,
10 Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösungsmittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol oder Dimethylformamid.

15 Die Reaktionen werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von 0°C bis 70°C durchgeführt. Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

20 Als Basen für die erfindungsgemäßen Verfahren können im allgemeinen Natrium- oder Lithiumbistrimethylsilylamid, Alkalimetallhydroxide wie Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumhydrid oder organische (Trialkyl(C₁-C₆)amine) wie Triethylamin oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin,
25 oder N-Methylmorpholin eingesetzt werden. Bevorzugt sind Lithiumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Pyridin, Diisopropylethylamin und Triethylamin.

Eine geeignete Säure kann eine organische Säure einschließen (z.B. Ameisensäure,
30 Essigsäure, Propionsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure, etc.), eine anorga-

nische Säure (z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Fluorwasserstoff, etc.) etc.

Die Naturstoffderivate der vorliegenden Erfindung weisen interessante pharmakologische Wirkungen auf. Insbesondere weisen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine antibakterielle Wirkung auf und sind daher bei der Bekämpfung von bakteriellen Infektionen bei Menschen und Tieren wirksam. Desweiteren weisen die bekannten Verbindungen TAN-1057 A und B das Problem auf, daß die behandelten Keime rasch gegenüber diesen Verbindungen resistent werden, und man ist der Auffassung, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bei vergleichbarer antibakterieller Wirksamkeit weniger rasch zur Resistenzbildung führen können.

TAN1057 A,B zeigt ausgeprägte Toxizität in der Leber und Zellen des Immunsystems, die einen Einsatz dieser Substanz zur Therapie bakterieller Infektionen praktisch ausschließen. Alle Verbindungen der Erfindung zeigen gegenüber TAN 1057 A,B eine geringere Toxizität, was den therapeutischen Einsatz erlauben könnte.

Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)

Die MHK wurde im Flüssigdilutionstest bestimmt. Übernachtskulturen der Testkeime (S. aureus 133) in Isosensitest-Bouillon wurden 1:1000 in fötalem Kälberserum (FKS) oder Isosensitest-Bouillon verdünnt und mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) inkubiert.

Selektion TAN 1057 A,B-resistenter Bakterien

Bakterien des Stammes S. aureus 133 wurden in verschiedenen Konzentrationen von TAN 1057 A,B für 24 Stunden inkubiert. Bakterien, die bei höheren TAN 1057 A,B-Konzentrationen sichtbares Wachstum zeigten, wurden in neue Kulturflaschen mit verschiedenen TAN 1057 A,B-Konzentrationen überimpft und erneut inkubiert. Dieses Verfahren wurde über mehrere Tage wiederholt und schrittweise Bakterien mit erhöhter Resistenz gegen TAN 1057 A,B selektioniert. Die MHK hochresistenter S. aureus 133 Bakterien betrug > 100 µg/ml (Ausgangs-MHK: <0,1 µg/ml). Die

Bakterien aus dieser Selektionsreihe mit einer MHK von <0,1, 0,8, 25, 100, und >100 µg/ml wurden für Testungen eingesetzt. Auf diesem Wege ist es möglich, TAN 1057 A,B-Derivate zu identifizieren, die gegen TAN 1057 A,B-resistente Zellen antibakterielle Wirkung zeigen.

5

Toxikologische Untersuchungen

Methodenbeschreibung:

Verträglichkeitsprüfungen der beispielhaften Verbindungen wurden an Kulturen von Eukaryontenzellen durchgeführt. Dabei wurden Hepatozyten (HepG2) und Mausmakrophagenzellen (J774.A1) als Indikator für organspezifische Toxizität eingesetzt. Die eingesetzte Maus-Makrophagen-Zelllinie ist ein besonders sensibler Indikator für toxische Effekte. Alle getesteten Derivate zeigten geringere Toxizität als TAN 1057 A,B.

15

Testung mit HepG2-Zellen:

Die Vitalität und Funktionalität von humanen HepG2-Leberzellen wurden nach Behandlung mit beispielhaften Verbindungen geprüft. Jeweils 2×10^4 - 1×10^5 Zellen wurden in RPMI 1640 (Whittacker) mit 10% hitzeinaktiviertem fötalen Kälberserum (Gibco) für 40-48 Stunden bei 37°C inkubiert. In dem Inkubationsvolumen von 200 µl waren die Testsubstanzen in den Konzentrationen von 10, 2 und 0,4 µg/ml enthalten.

20

Die Vitalität wurde nach Zugabe von 20 µl Alamar Blue (Biosource, Art. Nr. DAL 1100) durch Messung der Fluoreszenz (Excitation: 544 nm, Emission: 590 nm) geprüft.

25

Die Funktionalität der HepG2-Zellen wurde durch Messung der Sekretion von apo B100 und α2-Macroglobulin nach Behandlung geprüft. Dazu wurden der Proteingehalt der Kulturüberstände nach Inkubation für 40-48 Stunden mittels ELISA ermittelt. Apo B100 wurde mittels Kaninchen ahLDL (1 mg/ml) gebunden und

30

durch Peroxidase-konjugierte monoklonale Antikörper (ahLDL-POD) unter Zugabe von TMB/H₂O₂ als Substrat quantifiziert. Die Messung der optischen Dichte erfolgte bei 450 nm.

- 5 Für den Nachweis von α 2-Macroglobulin wurde das ELISA-System von Biodesign (Art.Nr. H 45205M) eingesetzt. Die Quantifizierung erfolgte ebenfalls mit TMB/H₂O₂ als Substrat und einer Messung der optischen Dichte bei 450 nm.

Testung mit J774.A1-Zellen:

- 10 Jeweils $1,2 \times 10^4$ Zellen wurden in für 24 Stunden bei 37°C inkubiert. Testsubstanzen wurden in verschiedenen Konzentrationen zugegeben und die Zellen für weitere 72 Stunden inkubiert. Die Zellen wurden dann für 2 Stunden mit 50 μ l Neutralrot-Lösung (Sigma, Nr. N 2889) behandelt, mit PBS-Medium gewaschen und einem Ethanol-Eisessig-Gemisch denaturiert.

- 15 Die Kulturen wurden im Elisa-Reader bei 540 nm und 630 nm gemessen. Die IC₅₀-Werte wurden extrapoliert und geben an, bei welcher Konzentration die Vitalität der Zellen im Vergleich zu unbehandelten Kontrollzellen gemessen an der Aufnahme von Neutralrot auf 50 % reduziert ist.

20

Ergebnisse:

- Die Kulturen wurden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert. Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftrat, wurde als MHK definiert.

25

Beispiel	MHK in FKS (S.aureus; µg/ml)
1	0,2
2	50
3	100
4	0,4
5	0,1
6	0,8
7	0,8
8	1,6
9	1,6
10	3,2
11	3,2
12	6,3
13	12,5
14	12,5
15	100
16	100
17	6,3
18	12,5
Vergleichsbeispiel	
TAN 1057 A, B (1:1-Gemisch der beiden Epimere)	0,1

Die gegenüber TAN 1057 A,B intermediär- und hochresistenten S. aureus 133-Isolate wurden im Vergleich gegen die Derivate der Erfindung getestet. Bsp. 4 zeigte im MHK-Test mit dem intermediär TAN 1057 A,B-resistenten Isolat (MHK gegen TAN 1057 A,B = 0,8 µg/ml) eine bessere antibakterielle Wirkung (MHK gegen Beispiel 4 = 0,2 µg/ml).

Testung der antibakteriellen Wirkung *in vivo*

Mäuse wurden mit 1×10^6 Bakterien des Stammes *S. aureus* 133 in 5 % Mucin (i.p.) infiziert und 30 Minuten nach der Infektion durch intravenöse Gabe der Testsubstanzen therapiert. Ohne Behandlung starben alle infizierten Tiere. Die therapeutischen Dosen für TAN 1057 A,B und die Verbindung des Beispiels 4, bei der alle infizierten Tiere überlebten ($=ED_{100}$), betrug für beide Substanzen 1 mg/Kg.

Die Verbindungen der Beispiele 1 und 2 zeigen bis zur höchsten Testkonzentration keine Hemmung in den Vitalitäts- und Funktionalitätstests ($IC_{50} > 10 \mu\text{g/ml}$). Eine Hemmung ($IC_{50} 7 \mu\text{g/ml}$) wurde für TAN 1057 A,B im $\alpha 2$ -Macroglobulinassay gefunden.

Im Neutralrot-Vitalitätstest mit J774.A1-Zellen wurde ein IC_{50} -Werte für TAN 1057 A,B von $0.25 \mu\text{g/ml}$ bestimmt. Alle getesteten Derivate von TAN 1057 der vorliegenden Erfindung zeigen höhere IC_{50} -Werte, was die z.T. deutlich bessere Verträglichkeit der Verbindungen anzeigt.

IC_{50} -Werte sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Beispiel	IC_{50} -Wert
TAN 1057 A,B (1:1-Gemisch der beiden Epimere)	0,25
1	3
2	6
3	40
4	25
5	6
6	5,5
7	50
8	1,8

Akute Toxizität von TAN 1057 A,B und der Verbindung von Beispiel 4

Die akute Toxizität der Substanzen wurde durch Bestimmung der Dosis ermittelt, bei der 50% der behandelten Mäuse überleben ($=LD_{50}$). Nach intraperitonealer Gabe der Testsubstanzen betrug die LD_{50} für TAN 1057 A,B 100 mg/Kg. Die LD_{50} für die Verbindung von Beispiel 4 war >400 mg/Kg.

Dieses Ergebnis spiegelt die deutlich geringere Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen wieder. Die therapeutische Wirkung *in vivo* von TAN 1057 A,B und der Verbindung von Beispiel 4 war hingegen, wie oben beschrieben, vergleichbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) weisen ein breites antibakterielles Spektrum, speziell gegen gram-positive Keime und einige gram-negative Bakterien sowie Corynebakterien auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

Mit ihrer Hilfe können gram-positive Keime (mit besonders guter Wirkung gegen Staphylokokken, einschließlich Methillicin-resistentem Staph. Aureus), gram-negative Bakterien (z.B. Moraxella catarrhalis) sowie Corynebakterien bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Sie sind gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen oder Exzipienten eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

- 5 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung, vorhanden sein.

- 10 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

- 15 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg, Körpergewicht.

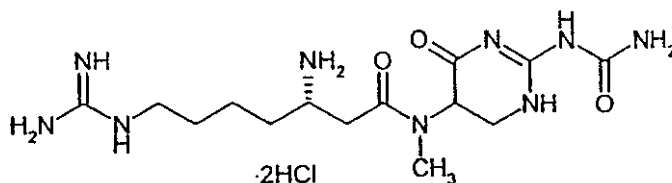
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen, auch mit anderen - Antibiotika kombiniert werden.

Beispiele

Abkürzungen:

5	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
	HATU	[O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium]hexafluorophosphat
	PE	Petrolether (Spezialbenzin, Sdp. 40–80°C)
	THF	Tetrahydrofuran

10

Beispiel 1

(3'S,5R,S)-5-[N-Methyl-N-(3'-amino-7'-guanidinoheptanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidin-dihydrochlorid

15

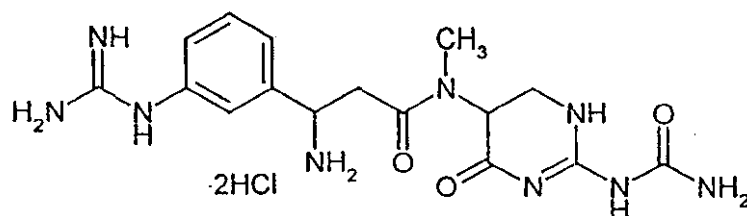
Eine Lösung von 40 mg (0.216 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on, 131 mg (0.261 mmol) (3S)-3-Benzoyloxycarbonylamino-7-[bis-(N-benzoyloxycarbonyl)guanidino]heptansäure, 80 mg (0.432 mmol) [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium]hexafluorophosphat (HATU) und 53 mg (0.432 mmol) Diisopropylethylamin in 5 ml DMF wird bei 23°C 16 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 2 M Salzsäure verrührt. Die wäßrige Phase wird vom Rückstand abdekantiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit 2 M Salzsäure extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 155 mg (93%) des Kupplungsprodukts als weißen Feststoff [MS (ESI): 772 (M+H)⁺]. Der Feststoff wird in 30 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 65 mg (0.369 mmol) Palladium(II)chlorid versetzt und 4 h unter einer

20

25

Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) gerührt. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wird mit Diethylether verrührt und abfiltriert. Die Titelverbindung wird als beiger Feststoff erhalten (80 mg, 93%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.54 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.76 (dd, 1H), 2.98 (td, 1H), 3.17 + 3.36 (s, 3H), 3.21 (dd, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.16 (m, 1H). MS (ESI) 370 (M+H)⁺.

Beispiel 2



(3'RS,5RS)-5-{N-Methyl-N-[3'-amino-3'-(3-guanidylphenyl)propionyl]amino}-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

(Verbindungen D bis I bezieht sich auf Schema 1)

Eine Lösung von 79.5 g (0.378 mol) D, 3-Amino-3-(3-nitrophenyl)propionsäure, in 2 l Methanol wird mit 200 ml Schwefelsäure (konz.) versetzt. Die Lösung wird 1 h auf Siedetemperatur erwärmt. Der größte Teil des Methanols wird im Vakuum entfernt, der Rückstand wird auf Eiswasser gegeben. Mittels Natriumcarbonat wird der pH Wert auf 8 eingestellt. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen der organischen Phase und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt den Ester E, 3-Amino-3-(3-nitrophenyl)propionsäuremethylester, (52.8 g, 62%) als weißen Feststoff. 10 g (44.6 mmol) E werden in 20 ml DMF gelöst. Man versetzt mit 12.3 g (88.2 mmol) Kaliumcarbonat und tropft 15.2 g (88.2 mmol) Chlorameisensäurebenzylester zu. Es wird 2 h bei 23°C gerührt. Man verdünnt mit 200 ml Toluol, wäscht dreimal mit Wasser, trocknet die organische Phase mit

Natriumsulfat und engt im Vakuum zum farblosen Öl von 3-Benzoyloxycarbonylamino-3-(3-nitrophenyl)propionsäuremethylester ein (12.6 g, 79 %). MS (DCI/NH₃): 376 (M+NH₄)⁺.

- 5 Eine Lösung aus 4 g (11.1 mmol) Verbindung F, 3-Benzoyloxycarbonylamino-3-(3-nitrophenyl)propionsäuremethylester in 20 ml Ethanol wird bei 23°C zu einer Lösung von 12.6 g (55.8 mmol) Zinn(II)chloriddihydrat getropft. Man rührt 30 Minuten bei 80°C Badtemperatur und entfernt anschließend die Hauptmenge des Ethanols im Vakuum. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Der pH-Wert der wäßrigen Phase wird durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat auf 8 eingestellt. Man filtriert durch eine 5 cm hohe Schicht von Celite und wäscht diese mit Essigsäureethylester. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat). Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt
- 10 3.8 g eines farblosen Öls G, 3-Benzoyloxycarbonylamino-3-(3-aminophenyl)propionsäure-methyl-ester, das noch Zinnsalze enthält. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 2.87 (dd, 2H), 3.61 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.60 (m, 3 H), 7.11 (t, 1 H), 7.35 (m, 5 H). MS (DCI/NH₃): 346 (M+NH₄)⁺.
- 20 Eine Lösung aus 0.92 g (2.8 mmol) G, 3-Benzoyloxycarbonylamino-3-(3-aminophenyl)-propionsäuremethylester und 1.0 g (2.8 mmol) Bis(benzoyloxycarbonyl)-S-methylthioharnstoff in 10 ml DMF wird mit 1.56 ml (11.2 mmol) Triethylamin und 0.83 g (3.1 mmol) Quecksilber(II)chlorid versetzt. Man rührt 1 h bei 23°C, verdünnt mit 100 ml Essigsäureethylester und filtriert durch eine 5 cm hohe Celite Schicht.
- 25 Man wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet (Natriumsulfat) und entfernt die flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan:Essigsäureethylester = 1:1). Man erhält 1.5 g (84 %) H, 3-Benzoyloxycarbonyl-amino-3-[3-(N,N'-bisbenzoyloxycarbonylguanidino)phenyl]-propionsäure-
- 30 methylester als weißen Feststoff. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 2.86 (m, 2H), 3.60 (s,

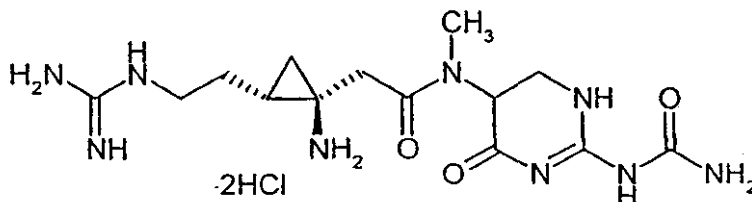
3H), 5.17 (m, 7H), 7.09 (d, 1H), 7.35 (m, 17H), 7.65 (d, 2H), 10.26 (s, br, 1H), 11.90 (s, br, 1H). MS (ESI): 639 (M+H)⁺.

5 Eine Lösung von 500 mg (0.78 mmol) von Verbindung H, Benzyloxycarbonylamino-3-[3-(N,N'-bisbenzyloxycarbonylguanidino)phenyl]propionsäuremethylester, in 7 ml THF und 3.5 ml Wasser wird mit 66 mg (1.56 mmol) Lithiumhydroxidmonohydrat versetzt. Man erwärmt über 16 h bei Siedetemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und einkondensiert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Essigsäureethylester-Gradient). Man erhält 3-(Benzyloxycarbonylamino)-3-[3-(N-benzyloxycarbonylguanidino)phenyl]-propionsäure (I) (270 mg, 70%) als farbloses Öl. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 2.78 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.11 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.37 (m, 14H). MS (ESI): 491 (M+H)⁺.

20 Eine Lösung von 20 mg (0.108 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on, 53 mg (0.108 mmol) der Säure I, 40 mg (0.216 mmol) [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium]hexafluorophosphat (HATU) und 26 mg (0.216 mmol) Diisopropylethylamin in 5 ml DMF wird bei 23°C 16 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 2 M Salzsäure verrührt. Die wäßrige Phase wird vom Rückstand abdekantiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit 2 M Salzsäure extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 70 mg (98%) des Kupplungsprodukts als weißen Feststoff [MS (ESI): 658 (M+H)⁺]. Dieser wird in 10 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 38 mg (0.213 mmol) Palladium(II)chlorid versetzt und 4 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) gerührt. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben. Abdekantieren und Trocknen des Rückstands im Vakuum ergeben die Titelverbindung als farbloses Öl (28 mg,

57 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 2.81-3.34 (m, 7H), 3.86 + 3.99 (m, 1H), 4.77 + 5.16 (m, 1H), 7.35-7.62 (m, 4H). MS (ESI) 390 (M+H) $^+$.

Beispiel 3



5-{N-Methyl-N-2'-[1-amino-2-(2-guanidinoethyl)cyclopropyl]acetamino}-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

10 Die Umsetzungen erfolgen gemäß obigem Schema 2, und die Bezeichnung der Verbindungen als J bis S erfolgt gemäß Schema 2.

Zu einer frisch bereiteten Lösung von 34.0 g Natrium (1.48 mol, 8 Äquiv.) in 250 ml Methanol wird bei 0°C langsam unter Rühren eine Lösung von 62.9 g (185 mmol) J
 15 2-(2-Benzyloxyethyl)-1-chlor-1-(1,2,2-trichlorvinyl)cyclopropan in 50 ml wasserfreiem Methanol zugetropft. Anschließend wird 2 d unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird mit 700 ml Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeeengt und der
 -Rückstand mit 300 ml Methanol aufgenommen. Man setzt 25 ml 10proz. Salzsäure
 20 zu und rührt das Reaktionsgemisch 45 min. Anschließend wird mit 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die Etherextrakte werden über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man ein dunkelbraunes Öl. Filtration durch 300 g Kieselgel (PE:Diethylether 10 : 1) ergibt 24.4 g (47%) K [2-(2-Benzyloxyethyl)-cyclo-propyliden]chloroessigsäuremethylester in Form einer hellgelben Flüssigkeit als
 25 ein Gemisch zweier Diastereomeren im Verhältnis 1 : 1.6. – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , zusätzl. DEPT), Isomer A: δ = 11.6 (–), 20.3 (+), 31.6 (–), 52.8 (+), 68.8 (–), 72.9 (–), 115.3 (C_{quart}), 127.49 (+), 127.53 (+), 128.3 (+), 138.3 (C_{quart}), 143.8

(C_{quart}), 162.4 (C_{quart}). – Isomer B: δ = 15.6 (–), 16.1 (+), 31.5 (–), 52.8 (+), 69.3 (–), 73.0 (–), 114.6 (C_{quart}), 127.49 (+), 127.53 (+), 128.3 (+), 143.3 (C_{quart}), 162.7 (C_{quart}). MS (70 eV), m/z (%): 280 (< 1) [M⁺], 245 (1) [M⁺ – Cl], 189 (2) [M⁺ – CH₂Ph], 91 (100) [CH₂Ph⁺]. – C₁₅H₁₇ClO₃ (280.8): ber. C 64.17, H 6.10; gef. C 63.24, H 5.97.

Eine Lösung von 11.98 g (42.7 mmol) K [2-(2-Benzyloxyethyl)cyclopropyliden]-chlor-essigsäuremethylester in 100 ml wasserfreiem Methanol wird unter langsam mit 8.42 g (42.7 mmol) wasserfreiem *N,N*-Dibenzylamin versetzt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an 300 g Kieselgel (PE:Diethylether 9 :1) ergibt 15.71 g (77 %) L, (E)-2-[2-(Benzyl-
oxyethyl)-1-(*N,N*-dibenzyl-amino)cyclopropyl]-2-chloressigsäuremethylester, (hell-
gelbes Öl) als ein Gemisch zweier Diastereomeren im Verhältnis 1 : 1.6.
- ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT), Isomer A: δ = 23.6 (–), 29.2 (+),
29.4 (–), 51.1 (C_{quart}), 52.8 (+), 56.6 (–), 62.1 (+), 69.8 (–), 72.8 (–), 126.5 (+),
126.6 (+), 127.6 (+), 128.3 (+), 128.7 (+), 128.8 (+), 138.4 (C_{quart}), 139.7 (C_{quart}),
169.1 (C_{quart}). – Isomer B: δ = 23.2 (–), 26.0 (+), 29.5 (–), 50.4 (C_{quart}), 52.9 (+),
56.6 (–), 64.3 (+), 69.8 (–), 72.9 (–), 126.5 (+), 126.6 (+), 127.6 (+), 128.3 (+), 128.7
(+), 128.8 (+), 138.4 (C_{quart}), 139.0 (C_{quart}), 169.5 (C_{quart}). MS (70 eV), m/z (%):
442 (<1) [M⁺ – Cl], 386 (<1) [M⁺ – CH₂Ph], 91 (100) [CH₂Ph⁺]. – C₂₉H₃₂ClNO₃
(478.0): ber. C 72.87, H 6.75; gef. C 72.53, H 6.84.

Ein Überdruckgefäß wird mit 100 ml Methanol und ca. 2.00 g Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 50 % Wasser) beschickt, mehrfach mit Wasserstoff gespült und 30 min bei 4.5 bar gerührt. Zu dem aktivierten Katalysator wird eine Lösung von 8.86 g (18.5 mmol) L, (E)-2-[2-(Benzyloxyethyl)-1-(*N,N*-dibenzylamino)cyclopropyl]-2-chloressigsäuremethylester, in 100 ml Methanol gegeben und bei 4.5 bar für 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird der Katalysator mittels Filtration durch Celite abgetrennt und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 110 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung suspendiert und unter kräftigem Rühren im Eisbad mit 4.51 g (1.43 Äquiv.) Chlorameisensäurebenzylester versetzt und 5 h

bei derselben Temperatur gerührt. Nach Extraktion mit Essigester und Trocknung über Magnesiumsulfat wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether) gereinigt. Man erhält so 3.73 g (66%) N, (E)-2-[1-Amino-2-(hydroxyethyl)-cyclo-propyl]essigsäuremethylester-hydrochlorid. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3):
5 $\delta = 0.39$ (m_c , 1 H), 1.00–1.30 (m, 3H), 1.90–2.00 (m, 1H), 2.18 (d, $J^2 = 17.3$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J^2 = 17.3$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.74 (m_c , 2H), 5.05 (m_c , 2H), 5.92 (s, 1H), 7.31 (m_c , 5H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , zusätzl. DEPT): $\delta = 18.0$ (–), 24.4 (+), 32.1 (–), 33.6 (C_{quart}), 37.4 (–), 51.5 (+), 61.9 (–), 66.9 (–), 128.0 (+), 128.1 (+), 128.4 (+), 136.0 (C_{quart}), 157.1 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}). – MS (70 eV),
10 m/z (%): 307 (<1) [M^+], 276 (<1) [$M^+ - \text{OCH}_3$], 172 (8) [$M^+ - \text{OCOCH}_2\text{Ph}$], 91 (100) [CH_2Ph^+].

Eine Lösung von 1.600 g (5.209 mmol) N, (E)-2-[1-Amino-2-(hydroxyethyl)cyclo-propyl]-essigsäuremethylester-hydrochlorid, in 40 ml trockenem Dichlormethan wird
15 auf 0°C abgekühlt, mit 1.02 g (2.0 Äquiv.) Triethylamin und 1.19 g (2.0 Äquiv.) Methansulfonsäurechlorid versetzt und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen und mit 40 ml NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen über
20 Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 2.010 g (quantitativ) von O, (E)-2-[1-Benzoyloxycarbonylamino-2-(hydroxyethyl)cyclo-propyl]-essigsäuremethylester, in Form eines leicht gelblichen Feststoffes. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.48$ (m_c , 1H), 1.05–1.20 (m, 2H), 1.65–1.90 (m, 2H), 2.52 (d, 1H), 2.60 (d, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.35 (m_c , 2H), 5.02 (s, 2H), 5.68 (s,
25 1H), 7.30 (m_c , 5H). – $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}$ (385.4): ber. C 52.98, H 6.01; gef. C 53.08, H 6.00.

2.010 g (5.209 mmol) O (E)-2-[1-Benzoyloxycarbonylamino-2-(hydroxyethyl)cyclo-propyl]-essigsäuremethylester werden in 10 ml trockenem DMF gelöst, mit 1.69 g
30 (5.0 Äquiv.) Natriumazid versetzt und 4 d bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit 100 ml Wasser versetzt und zweimal

mit Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:Diethylether 1 : 1 → DE) ergibt 1.540 g (89%) P, (E)-2-[2-(Azidoethyl)-1-(benzyloxycarbonylamino)cyclopropyl]essigsäuremethylester in Form eines farblosen Öles. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.48 (m_C, 1H), 1.05–1.26 (m, 2H), 1.49 (m_C, 1H), 1.75 (m_C, 1H), 2.54 (d, *J*² = 17 Hz, 1H), 2.69 (d, *J*² = 17 Hz, 1H), 3.42 (m_C, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.60 (br. s, 1H), 7.33 (m_C, 5H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): δ = 19.3 (–), 23.2 (+), 29.2 (–), 33.5 (C), 36.6 (–), 50.8 (–), 51.8 (+), 66.5 (–), 128.0 (+), 128.5 (+), 136.2 (C_{quart}), 155.8 (C_{quart}), 172.3 (C_{quart}). – MS (DCI, NH₃), *m/z* (%): 350 (100) [M⁺ + NH₄], 333 (10) [M⁺ + H]. – C₁₆H₂₀N₄O₄ (332.4): ber. C 57.82, H 6.07; gef. C 57.54, H 5.87.

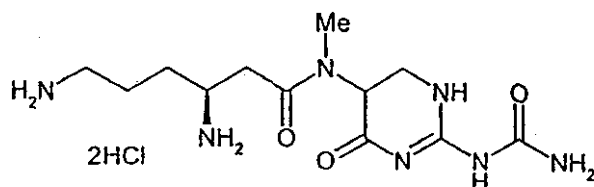
Eine Lösung von 1.51 g (4.54 mmol) P, (E)-2-[2-(Azidoethyl)-1-(benzyloxycarbonylamino)-cyclopropyl]essigsäuremethylester, in 5 ml THF wird bei Raumtemp. mit 1.19 g (1.0 Äquiv.) Triphenylphosphan und 82 µl (4.54 mmol) Wasser versetzt und 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Zum Rückstand werden 10 ml einer Mischung aus PE:Diethylether = 1 : 1 gegeben und so lange im Ultraschallbad behandelt, bis Triphenylphosphanoxid ausfällt. Letzteres wird abfiltriert und mehrfach mit insgesamt 100 ml des Lösungsmittelgemisches gespült. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand wird anschließend in 15 ml DMF gelöst und mit 1.63 g (1.0 Äquiv.) *N,N*-Bis(benzyloxycarbonyl)-*S*-methylisothioharnstoff, 1.23 g (1.0 Äquiv.) Quecksilber(II)chlorid sowie 0.92 g (2.0 Äquiv.) Triethylamin versetzt. Nach 2 h Rühren wird über Celite filtriert und mit 150 ml Diethylether gespült. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand mit 200 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 100 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Diethylether). Man erhält so 1.82 g (65%) an R, (E)-2-{2-[*N,N'*-(Bisbenzyloxycarbonyl)guanidino]ethyl-1-(benzyloxycarbonylamino)cyclopropyl]essigsäure-methylester in Form eines glasigen Öles. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.48 (m_C, 1H), 1.11 (m_C, 2H), 1.63 (m_C, 2H), 2.52 (d, *J*² = 17.3 Hz, 1H), 2.74 (d, *J*² = 17.3 Hz, 1H), 3.40–3.80 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 5.05–5.20 (m, 6H),

5.69 (s, 1H), 7.2–7.4 (m, 15H), 8.61 (br. s, 1H), 11.75 (br. s, 1H). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 19.2, 23.6, 28.8, 33.2, 36.7, 40.5, 51.6, 66.4, 67.0, 67.9, 127.7–128.6 ($9 \times \text{C}$), 134.5, 136.2, 136.7, 153.5, 155.8, 163.6, 172.4. – $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8$ (616.7): ber. C 64.27, H 5.88; gef. C 64.57, H 6.07.

5
Eine Lösung von 300 mg (0.486 mmol) R, (E)-2-{2-[N,N'-(Bisbenzyloxycarbonyl)-
guanidino]ethyl-1-(benzyloxycarbonylamino)cyclopropyl]essigsäuremethylester in
6 ml Dioxan wird bei Raumtemp. mit 5 ml 2 N Natronlauge versetzt. Nach 1 h wird
mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Durch Zu-
gabe von 1 M Salzsäure wird mittels pH-Meter (Glaselektrode) auf pH = 5.4 ange-
säuert und mit Dichlormethan extrahiert. Beide organischen Extrakte werden ge-
trennt mit je 30 ml gesättigter Ammoniumcarbonat-Lösung gewaschen, dann ver-
einigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im
Vakuum wird S (E)-2-{2-[N,N'-(Bisbenzyloxycarbonyl)-guanidino]ethyl-1-(benzyl-
oxycarbonylamino)cyclopropyl]essigsäure als Öl erhalten. – ^1H -NMR (250 MHz,
 CDCl_3): δ = 0.46 (m_c , 1H), 1.09 (m_c , 2H), 1.61 (m_c , 2H), 2.53 (d, J^2 = 17 Hz, 1H),
2.75 (d, J^2 = 17 Hz, 1H), 3.4–3.8 (m, 2H), 5.05–5.20 (m, 6H), 5.83 (s, 1H), 7.2–7.5
(m, 15 H), 8.60 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 11–12 (br. S, 1H). – FAB-MS
(Glycerin-Matrix), m/z (%): 625 (20) [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 603 (45) [$\text{M}^+ + \text{H}$].

20
Die Kupplung von (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-
on und Säure S (E)-2-{2-[N,N'-(Bisbenzyloxycarbonyl)guanidino]ethyl-1-(benzyl-
oxycarbonyl-amino)-cyclopropyl]essigsäure sowie die anschließende Abspaltung der
Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titel-
verbindung wird als amorpher Feststoff erhalten (Diastereomerenmischung). – ^1H -
NMR (250 MHz, D_2O): 0.88 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 1.12 (m, 2H),
2.81–3.02 (m, 5H), 3.07 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.95 (m, 1H).

30
J 2-(2-Benzyloxyethyl)-1-chlor-1-(1,2,2-trichlorvinyl)cyclopropan wurde hergestellt
nach: M. Es-Sayed, *Dissertation*, Universität Hamburg 1992. – M. Kordes, *Diplom-
arbeit*, Universität Göttingen 1996.

Beispiel 4

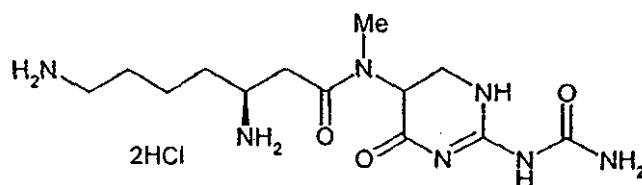
(3'S,5R,S)-5-[N-Methyl-N-(3',6'-diaminohexanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

Eine Lösung von 1.0 g (2.6 mmol) (3S)-3-Benzoyloxycarbonylamino-6-tert-butyloxycarbonylaminohexansäure und 5 ml einer 4 M Chlorwasserstofflösung in Dioxan wird 30 min bei 23°C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Man erhält einen öligen Rückstand, der ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

100 mg des Rückstands werden in 3 ml Dichlormethan suspendiert. Es werden 34 mg (0.316 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Nach 1 h Erwärmen auf 40°C wird die resultierend Lösung auf 0°C gekühlt und nacheinander mit 45 mg (0.474 mmol) Chlorameisensäurebenzylester und 80 mg (0.789 mmol) Triethylamin versetzt. Es wird 1 h auf 40°C erwärmt. Anschließend werden 0.7 ml Methanol zugegeben. Nach Rühren bei 23°C für 10 min. werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Durch Waschen der organischen Phase mit 2 M Salzsäure, Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Diethylether digeriert. Durch Abfiltrieren und Trocknen im Vakuum werden 100 mg (3S)-3,6-Bis-(benzyloxycarbonylamino)hexansäure als weißer Feststoff erhalten. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.41 (m, 4H), 2.33 (d, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 5.02 (s, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 7.33 (m, 5 H). MS (DCI/NH₃): 432 (M+NH₄)⁺.

Die Kupplung von (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on und (3S)-3,6-Bis-(benzyloxycarbonylamino)hexansäure sowie die anschließende Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als amorpher Feststoff erhalten. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): 0.88 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 2.81-3.02 (m, 5H), 3.07 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.95 (m, 1H).

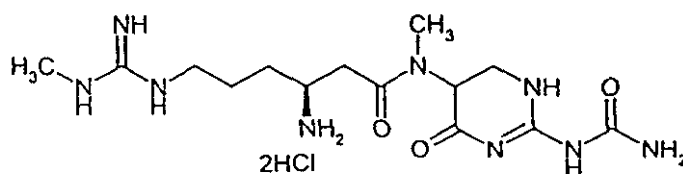
Beispiel 5



(3'S,5R,S)-5-[N-Methyl-N-(3',7'-diaminoheptanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

Die Kupplung von 86 mg (0.47 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on und 200 mg (0.47 mmol) (3S)-3,7-Bis-(benzyloxycarbonylamino)heptan-säure sowie die anschließende Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als weißer Feststoff erhalten (57 mg, 30%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.55 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.96 (m, 3H), 3.14 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 5.14 (m, 1H).

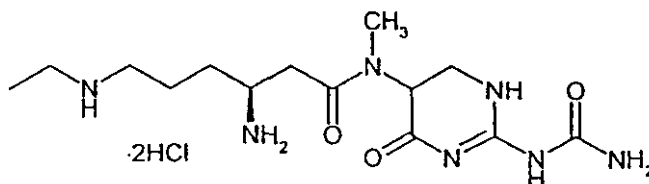
Beispiel 6



(3'S,5R,S)-5-{N-Methyl-N-[3'-amino-6'-(N'-methylguanidino)hexanoyl]amino}-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

- 5 Eine Lösung von 450 mg (1.1 mmol) (3S)-6-Amino-3-benzyloxycarbonylhexansäure-(2'-trimethylsilylethyl)ester und 400 mg (1.1 mmol) N,N'-Dibenzyloxycarbonyl-N-methyl-S-methylisothioharnstoff in 10 ml DMF wird bei Raumtemperatur mit 0.75 ml (5.37 mmol) Triethylamin und 320 mg (1.2 mmol) Quecksilber(II)-chlorid versetzt. Man rührt 17 h bei Raumtemperatur, filtriert vom ausgefallenen
- 10 weißen Feststoff ab und entfernt die flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan:Essigsäureethylester 10:1 bis 3:1). Man erhält 470 mg (62%) (3S)-3-Benzyloxycarbonyl-6-[N,N'-bis(benzyloxycarbonyl)-N-methylguanidino]hexansäure-(2'-trimethylsilylethyl)ester als farbloses Öl. MS (ESI): 705 (M+H)⁺. Dieses Produkt wird in 10 ml THF gelöst und bei
- 15 Raumtemperatur mit einer Lösung aus 421 mg (1.3 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat in 20 ml THF versetzt. Man rührt 2 h bei Raumtemperatur und gibt 50 ml Diethylether und 20 ml 2 M Salzsäure zu. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum gibt
- 20 250 mg (62 %) (3S)-3-Benzyloxycarbonyl-6-[N,N'-bis(benzyloxycarbonyl)-N-methylguanidino]hexansäure als farb-loses Öl. MS (ESI): 605 (M+H)⁺.

Die Kupplung von 76.5 mg (0.41 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on mit der beschriebenen Säure sowie die anschließende Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als beiger Feststoff erhalten (180 mg, 99%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.70 (m, 4H), 2.72-2.94 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.02 (dt, 1H), 5.15 (m, 1H).

Beispiel 7

5 (3'S,5R,S)-5-[N-Methyl-N-(3'-amino-6'-ethylaminohexanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

1000 mg (3.0 mmol) (3S)-6-Amino-3-benzyloxycarbonylaminohexansäuremethylester werden in 5 ml 1,2-Dichlorethan vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 250 µl
 10 (4.5 mmol) Acetaldehyd sowie 190 µl Essigsäure versetzt. Man rührt 30 min. bei Raumtempertur, kühlt auf 0°C und gibt 1601 mg (7.6 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zu. Man rührt 20 h bei Raumtemperatur, verdünnt mit 30 ml Dichlormethan und extrahiert mit 1 M Salzsäure. Die wässrige Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung auf pH 9 gebracht und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester
 15 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Man erhält 640 mg (66 %) (3S)-3-Benzyloxycarbonylamino-6-ethylaminohexansäuremethylester als farbloses Öl. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 0.97 (t, 3H), 1.37 (m, 4H), 2.42 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 7.35 (m, 6H). MS (DCI/NH₃): 323 (M+H)⁺.

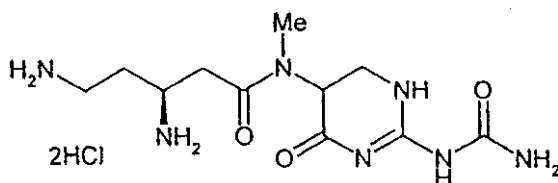
20 Das beschriebene Produkt (630 mg, 1.95 mmol) wird in 10 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 300 µl (2.15 mmol) Triethylamin und 310 µl (2.15 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 16 h bei Raumtemperatur, wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:1). Man erhält 515 mg (58%) (3S)-3-Benzyloxycarbonylamino-6-[(benzyloxycarbonyl)ethylamino]hexansäuremethylester als weißen
 25 Feststoff. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.02 (t, 3H), 1.40 (m, 4H), 2.42 (m, 2H),

3.18 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 10H). MS (ESI): 457 (M+H)⁺.

Das beschriebene Produkt (510 mg, 1.12 mmol) wird in 4 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 158 mg (1.30 mmol) Kaliumtrimethylsilanolat versetzt. Man rührt 16 h bei Raumtemperatur, verdünnt mit 20 ml Dichlormethan, wäscht mit 1 M Salzsäure, trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und entfernt die flüchtigen Komponenten im Vakuum. Es resultieren 463 mg (94 %) (3S)-3-Benzoyloxy-carbonylamino-6-[(benzyloxycarbonyl)-ethyl]aminohexansäure als weißer Feststoff.
¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.02 (t, 3H), 1.40 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (m, 10H). MS (ESI): 443 (M+H)⁺.

Die Kupplung von 42 mg (0.27 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on und 100 mg (0.27 mmol) der beschriebenen Säure sowie die anschließende Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als weißer Feststoff erhalten (60 mg, 64 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.32 (t, 3H), 1.83 (m, 4H), 2.80 (dd, 1H), 2.95-3.18 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.90 (ddd, 1H), 4.03 (dt, 1H), 5.18 (m, 1H). MS (ESI): 342 (M+H)⁺.

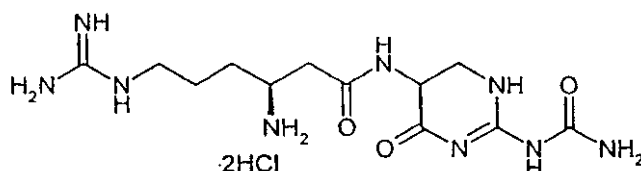
Beispiel 8



(3'S,5R,S)-5-[N-Methyl-N-(3',5'-diaminopentanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

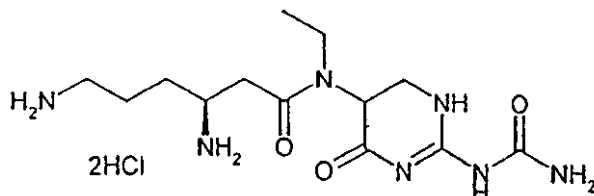
Die Kupplung von 46 mg (0.25 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on und 100 mg (0.25 mmol) (3S)-3,5-Bis-(benzyloxy-carbonyl-amino)pentansäure sowie die anschließende Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als
5 weißer Feststoff erhalten (25 mg, 27%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 2.10 (m, 2H), 2.86 (dd, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.10 (dd, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.89 (ddd, 1H), 4.02 (dt, 1H), 5.19 (m, 1H).

Beispiel 9



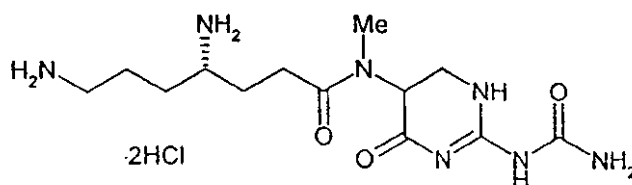
(3'R,5R,S)-5-[N-(3'-amino-6'-guanidinohexanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

Die Darstellung der Titelverbindung und der benötigten Komponente (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-amino-2-ureidopyrimidin-4-on erfolgten analog zu beschriebenen Synthesen (vgl. V.V. Sokolov, S.I. Kozhushkov, S. Nikolskaya, V.N. Belov, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 777). ¹H-NMR (200 MHz, D₂O):
20 1.45-1.65 (m, 4H), 2.55-2.70 (m, 2H), 3.05-3.13 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 4.87 (dd, 1H).

Beispiel 10

5 (3'S,5R,S)-5-[N-Ethyl-N-(3',6'-diaminohexanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

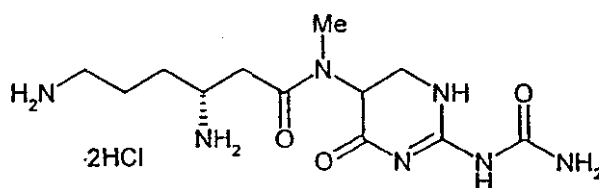
Die Kupplung von 120 mg (0.60 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-ethylamino-2-ureidopyrimidin-4-on (synthetisiert in Analogie zur Methylverbindung: vgl. V.V. Sokolov, S.I. Kozhushkov, S. Nikolskaya, V.N. Belov, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 777) und 250 mg (0.60 mmol) (3S)-3,6-Bis-(benzyloxy-carbonylamino)hexansäure sowie die anschließende Abspaltung der Benzyloxy-carbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als amorpher Feststoff erhalten (115 mg, 48%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.26 (t, 3H), 1.78 (m, 4H), 2.62-2.90 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.62 (m, 1H). MS (ESI): 328 (M+H)⁺.

Beispiel 11

20 (4'S,5R,S)-5-[N-Methyl-N-(4',7'-diaminoheptanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

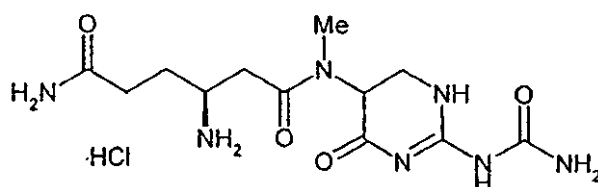
Die Synthese von (4S)-4,7-Bis-(benzyloxycarbonylamino)heptansäure erfolgt aus (3S)-3,6-Bis-(benzyloxycarbonylamino)hexansäure (vgl. Beispiel 4) in Analogie zu einem Literaturbeispiel (H.M.M. Bastiaans, A.E. Alewijnse, J.L. van der Baan, H.C.J. Ottenheijm, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7659). Die Kupplung von 22 mg (0.12 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on und 50 mg (0.12 mmol) der entsprechenden Säure sowie die anschließende Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als weißer Feststoff erhalten (25 mg, 52 %). MS (ESI): 328 (M+H)⁺.

Beispiel 12



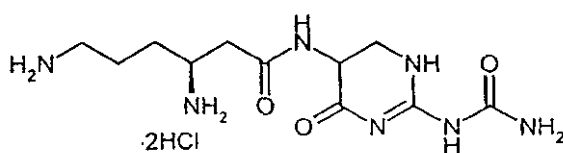
(3'R,5R,S)-5-[N-Methyl-N-(3',6'-diaminohexanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

Die Kupplung von 112 mg (0.60 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on und 250 mg (0.60 mmol) (3R)-3,6-Bis-(benzyloxycarbonylamino)hexansäure sowie die anschließende Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als beiger Feststoff erhalten (204 mg, 88%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.78 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.18 (m, 1H).

Beispiel 13

(3'R,5R,S)-5-[N-Methyl-N-(3'-amino-5'-carbamoyl-pentanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

Die Kupplung von 157 mg (0.85 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on und 250 mg (0.85 mmol) (3R)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-5-carbamoylpentansäure sowie die anschließende Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als beiger Feststoff erhalten (81 mg, 26%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.94 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.78 (ddd, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.15 (m, 1H).

Beispiel 14

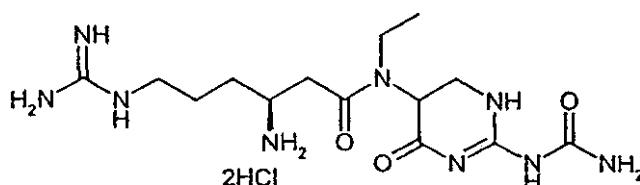
(3'R,5R,S)-5-[N-(3',6'-Diaminohexanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

Die Kupplung von 62 mg (0.36 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-amino-2-ureidopyrimidin-4-on (vgl. Beispiel 10) und 150 mg (0.36 mmol) (3S)-3,6-Bis-(benzyloxycarbonylamino)hexansäure sowie die anschließende Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-

carbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als weißer Feststoff erhalten (110 mg, 82 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.82 (m, 4H), 2.75 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.99 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.02 (m, 1H).

5

Beispiel 15

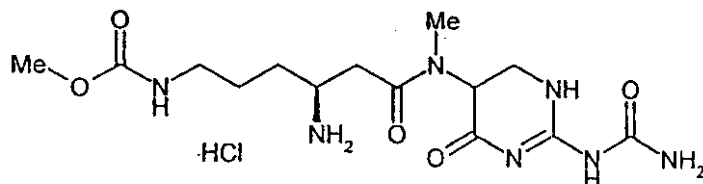


(3'S,5R,S)-5-[N-Ethyl-N-(3'-amino-6'-guanidinohexanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidon-dihydrochlorid

10

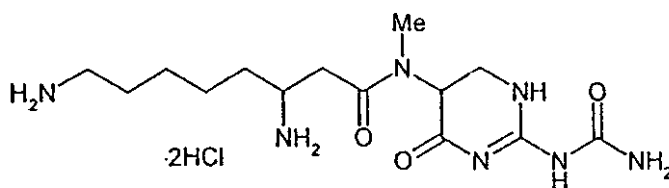
Die Synthese von (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-ethylamino-2-ureidopyrimidin-4-on und die Umsetzung dieses Bausteins mit (3S)-1-Diazo-3-benzyloxycarbonyl-6-[N,N'-bis-(benzyloxycarbonyl)guanidino]hexan-2-on erfolgen analog zu einer publizierten Vorschrift (vgl. V.V. Sokolov, S.I. Kozhushkov, S. Nikolskaya, V.N. Belov, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 777). Als Ausgangsmaterial wird N-Ethyl-DL-asparagin verwendet (Y. Liwschitz, Y. Edlitz-Pfeffermann, Y. Lapidoth, *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 3069). Die anschließende Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie für Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als weißer Feststoff erhalten. Schmelzpunkt: 170-172°C. %). ¹H-NMR (250 MHz, D₂O): 1.03 (t, 3H), 1.35-1.55 (m, 4H), 2.25-2.45 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.30-3.77 (m, 5H), 4.42 (m, 1H). MS (FAB): 370 (M+H)⁺.

20

Beispiel 16

- 5 (3'S,5R,S)-5-[N-Methyl-N-(3'-amino-6'-methoxycarbonylamino)hexanoyl]-amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidin-4-one-hydrochlorid

Die Kupplung von 104 mg (0.56 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on und 190 mg (0.56 mmol) (3S)-3-Benzoyloxycarbonylamino-6-methoxycarbonylaminohexansäure sowie die anschließende Abspaltung der Benzoyloxycarbonyl-Schutzgruppe erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als weißer Feststoff erhalten (30 mg, 13%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.58 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 2.65-3.07 (m, 4H), 3.14 (m, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.18 (m, 1H). MS (ESI): 372 (M+H)⁺.

Beispiel 17

- 20 (3'R,S,5R,S)-5-[N-Methyl-N-(3',8'-diaminooctanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-ureido-4(1H)-pyrimidin-4-one-dihydrochlorid

3.70 g (14.7 mmol) 6-Benzoyloxycarbonylamino-1-hexanol (S. Fernandez, E. Menendez, V. Gotar, *Synthesis* 1991, 713-716) und 14.9 g (147 mmol) Triethylamin werden in 50 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und mit

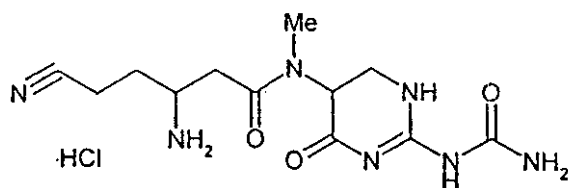
7.03 g (44.2 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridinkomplex in 44 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und 25 min. gerührt. Man gibt die Lösung in 400 ml Eiswasser und extrahiert mehrfach mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 1 M Salzsäure und je einmal mit Wasser und gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das resultierende farblose Öl (3.50 g) wird in 20 ml THF gelöst (Lösung A). Separat werden 3.54 g (16.9 mmol) Diethylphosphonoessigsäuremethylester in 40 ml THF bei 0°C mit 17 ml einer 1 M THF-Lösung von Natrium(bis(trimethylsilyl)amid) versetzt. Man rührt 45 min. und gibt Lösung A bei 0°C zu. Die resultierende Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt, 2 h gerührt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:4 bis 1:2). Man erhält 1.73 g (34%) (Z)-8-Benzoyloxycarbonylamino-2-octencarbonsäuremethylester als farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 1.17-1.49 (m, 6H), 2.18 (q, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.66 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.87 (d, 1H), 6.89 (td, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (m, 5H). MS (DCI/ NH_3): 323 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

0.88 g (2.9 mmol) des Esters werden zu 9 ml gesättigter ammoniakalischer Ethanol-lösung gegeben. Im geschlossenen Gefäß wird 6 h auf 100°C (Badtemperatur) erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 15 ml Dichlormethan aufgenommen. Die resultierende Lösung wird auf 0°C gekühlt und nacheinander mit 0.58 ml (4.2 mmol) Triethylamin und 0.51 ml (3.6 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 15 h nach. Man verdünnt mit 50 ml Dichlormethan, wäscht mit 1 M Salzsäure, trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt die flüchtigen Komponenten im Vakuum. Chromatographie des Rückstands an Kieselgel (Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:3 bis 1:2) gibt 194 mg (14%) (3R,S)-3,8-Bis(benzyloxycarbonylamino)octansäureethylester [MS (ESI): 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$] und 248 mg (19 %) (3R,S)-3,8-Bis(benzyloxycarbonylamino)octansäuremethylester [MS (ESI): 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$] in Form farbloser Öle. Die beiden Produkte werden zusammengegeben, in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 280 mg

(1.9 mmol) Kaliumtrimethylsilanolat versetzt. Man rührt 1 h bei RT, gibt weitere 100 mg Kaliumtrimethylsilanolat zu und läßt eine weitere Stunde rühren. Man verdünnt mit 20 ml Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit 2 M Salzsäure, trocknet über Na_2SO_4 und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält 393 mg (93%) (3R,S)-3,8-Bis(benzyloxycarbonylamino)octansäure als weißen Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 1.21 (m, 4H), 1.38 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.77 (m, 1H), 5.01 (s, 4H), 7.14 (m, 1H), 7.35 (m, 10H), 12.08 (s, 1H).

Die Kupplung von 200 mg (0.45 mmol) der so hergestellten Säure mit 84 mg (0.45 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on sowie die anschließende Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen erfolgt wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Titelverbindung wird als weißer Feststoff erhalten (175 mg, 94 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 1.47 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.94 (m, 3H), 3.15 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.18 (m, 1H). MS (ESI): 342 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 18



(3'R,S,5R,S)-5-[N-Methyl-N-(3'-amino-5'-cyanopentanoyl)amino]-5,6-dihydro-2-urcido-4(1H)-pyrimidon-hydrochlorid

Eine Lösung von 1.00 g (10.1 mmol) 3-Cyanopropansäure-Natriumsalz in 50 ml Dichlormethan wurde mit 30 ml einer 1 molaren Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die rohe 3-Cyanopropansäure wurde im Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit.

Es wurde in 15 ml THF aufgenommen und bei 0°C mit 1.96 g (12.1 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol portionsweise versetzt. Man ließ eine Stunde bei Raumtemperatur nachrühren (Lösung A).

5

In einem zweiten Kolben wurde eine Lösung von 960 mg (10.1 mmol) Magnesiumchlorid und 2.75 g (15.1 mmol) Malonsäureethylester-Kaliumsalz in 25 ml THF für 4 Stunden auf 50°C erwärmt. Es wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend tropfenweise mit der zuvor hergestellten Lösung A versetzt. Man ließ
10 über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand wurde in 20 ml Wasser und 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde über Kieselgur filtriert und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wurde über eine Flash-Säule gereinigt (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Essigester 10:1 polarer werdend auf 1:1). Es wurden 617 mg (36%) 5-Cyano-3-oxopentansäureethylester erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) 1.19 (t, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.10 (q, 2H). MS (EI): 169 (M)⁺.
15

Es wurden 3.80 g (22.4 mmol) 5-Cyano-3-oxopentansäureethylester in 5 ml einer gesättigten ethanolische Ammoniak-Lösung aufgenommen und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer abdestilliert und man erhielt 3.60 g (95 %) 3-Amino-5-cyano-2-pentensäureethylester. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) 1.16 (t, 3H), 2.37 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.41 (s, 1H), 6.96 (s, breit, 1H), 7.69 (s, breit, 1H). MS (DCI/NH₃): 169 (M+H)⁺, 186 (M+NH₄)⁺, 337 (2M+H)⁺.
20
25

Bei 0°C wurde zu einer Lösung von 56.0 mg (892 µmol) Natriumcyanoborhydrid in 1 ml abs. Methanol eine Lösung von 50.0 mg (297 µmol) 3-Amino-5-cyano-2-pentensäure-ethylester in 1 ml Methanol tropfenweise zugegeben. Man versetzte mit
30

6 Tropfen Eisessig und entfernte das Kühlbad und ließ 2 h bei Raumtemperatur nachrühren.

Es wurde mit 1 ml einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es verblieben 39.9 mg (79%) des gewünschten 3-Amino-5-cyanopentansäureethylester. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) 1.19 (t, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H), 2.40 (dd, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.00 (m, 1H), 4.08 (q, 2H). MS (DCI/NH₃): 171 (M+H)⁺.

Zu einer Lösung von 470 mg (2.76 mmol) 3-Amino-5-cyanopentansäureethylester und 458 mg (3.31 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml Dioxan/Wasser (1:1) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 723 mg (3.31 mmol) BOC-Anhydrid in 0.5 ml Dioxan zugetropft. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand wurde zweimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde über eine Flash-Säule gereinigt (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Essigester 20:1 polarer werdend auf 1:1). Man erhielt 505 mg (68%) 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-cyanopentansäureethylester. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) 1.19 (t, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.70 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 6.80 (m, 1H). MS (DCI/NH₃): 288 (M+NH₄)⁺.

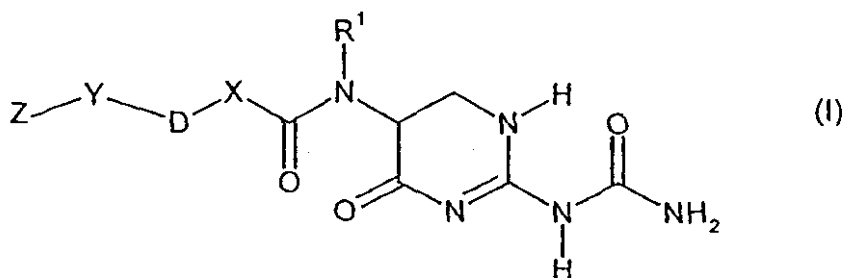
Zu einer Lösung von 300 mg (1.11 mmol) 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-cyanopentansäureethylester in 1 ml Dichlormethan wurden 213 mg (1.66 mmol) Kaliumtrimethylsilanolat gegeben und es wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden wurden erneut 213 mg) Kaliumtrimethylsilanolat zugesetzt und es wurde 30 min nachgerührt.

Man versetzte mit 1 ml einer ges. Ammoniumchlorid-Lösung und extrahierte mit 2 ml Dichlormethan. Die wässrige Phase wurde mit 1 molarer Salzsäure auf pH 1 gestellt und zweimal mit je 3 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 177 mg (66 %) der gewünschten 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-cyanopentansäure. ¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) 1.38 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 12.20 (s, breit, 1H). MS (DCI/NH₃): 260 (M+NH₄)⁺.

Die Kupplung von 15 mg (82 µmol) 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-cyanopentansäure mit (5R,S)-3,4,5,6-Tetrahydro-5-methylamino-2-ureidopyrimidin-4-on erfolgte wie bei Beispiel 1 beschrieben. Die Ausbeute betrug 32%. Zur Abspaltung der BOC-Gruppe nahm man das Rohprodukt in 1 ml 4 molarer HCl in Dioxan auf und rührte 30 min bei Raumtemperatur. Alle flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und tropfenweise mit Aceton versetzt bis ein Niederschlag auftrat. Es wurde dekantiert und der verbleibende weiße Feststoff wurde im Ölpumpenvakuum von Lösungsmittelresten befreit. Man erhielt 2.1 mg (28%) der Titelverbindung. MS (DCI): 311 (M+H)⁺.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel:

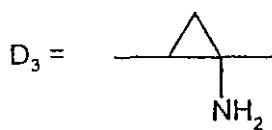
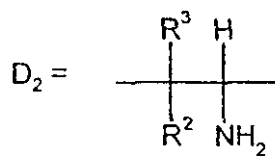
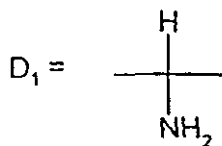


worin

10 R^1 Wasserstoff oder (C_1-C_6) Alkyl ist,

X eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_m-$ darstellt, worin m 0, 1 oder 2 ist,

D ausgewählt wird aus Gruppen der Formeln D_1 bis D_3



15 worin R^2 Wasserstoff oder Hydroxy ist,

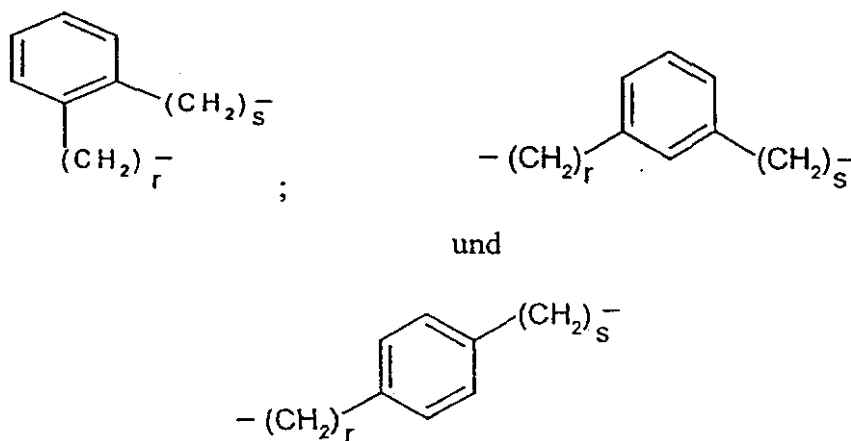
R^3 Wasserstoff ist, oder

R^2 und R^3 zusammen eine Oxogruppe bilden,

5

Y eine geradkettige oder verzweigt-kettige (C_1-C_5) Alkandiyl-Gruppe, in der gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom durch -O- oder -NH- ersetzt sein kann und die gegebenenfalls durch Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder eine Gruppe der folgenden Formeln

10

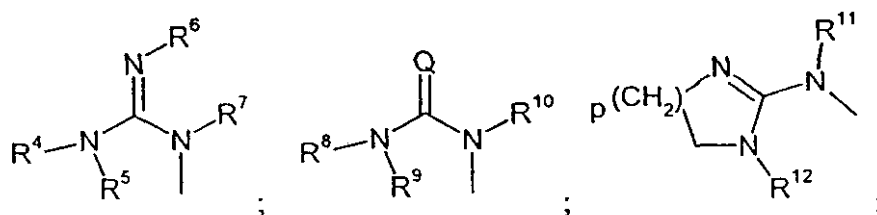


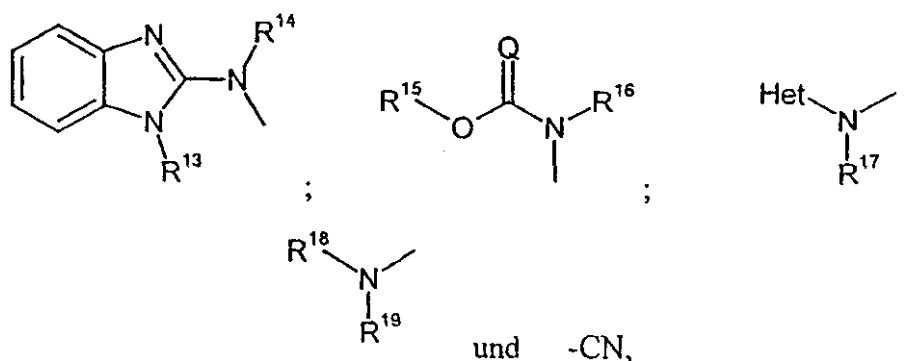
15

darstellt, worin r und s gleich oder verschieden sind und 0, 1 oder 2 sind,

Z eine Gruppe darstellt, die ausgewählt wird aus Gruppen der Formel

20





5 worin $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ und R^{19} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl, (C_1-C_4) Alkanoyl, t-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl und Benzyl besteht,

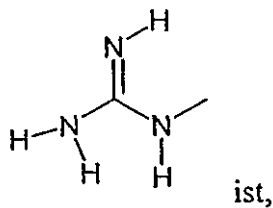
10 Q Sauerstoff oder Schwefel darstellt und

p 1, 2, oder 3 darstellt und

Het eine 5- oder 6-gliedrige, heteroaromatische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen darstellt,

15 mit Ausnahme der Verbindungen, worin

R^1 Methyl ist, m 1 ist, D D_1 ist, Y $-(CH_2)_3-$ ist, und Z eine Gruppe der Formel



20 und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

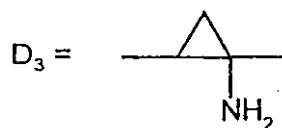
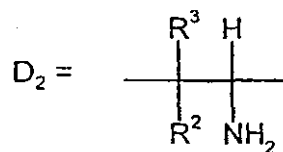
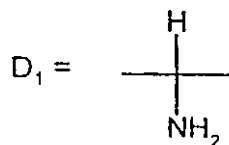
2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I),
worin

5 R^1 Wasserstoff oder (C_1-C_6) Alkyl ist,

X eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_m-$ darstellt, worin m 0, 1 oder 2 ist,

D ausgewählt wird aus Gruppen der Formeln D_1 bis D_3

10

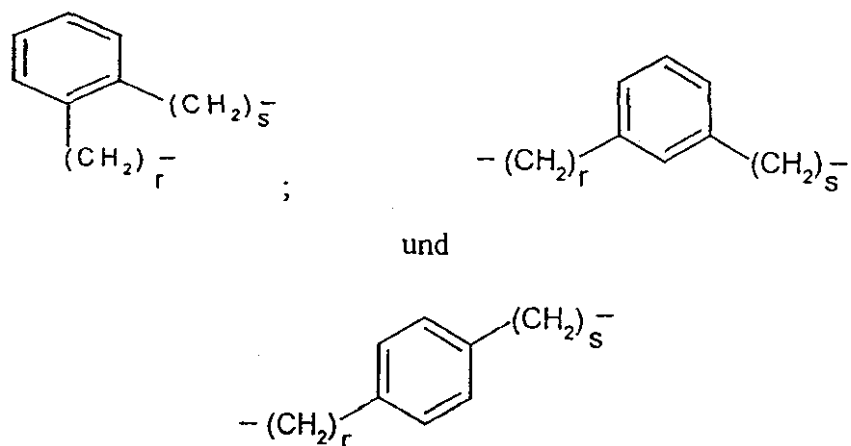


worin R^2 Wasserstoff oder Hydroxy ist,

15 R^3 Wasserstoff ist, oder

R^2 und R^3 zusammen eine Oxogruppe bilden,

20 Y eine geradkettige oder verzweigt-kettige (C_1-C_5) Alkandiyl-Gruppe, in der gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom durch -O- oder -NH- ersetzt sein kann und die gegebenenfalls durch Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder eine Gruppe der folgenden Formeln

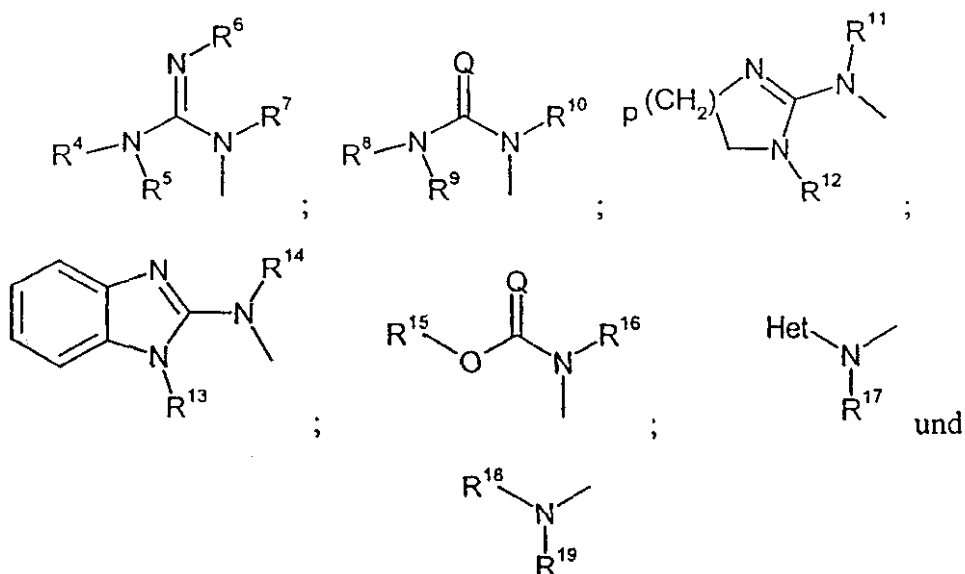


5

darstellt, worin r und s gleich oder verschieden sind und 0, 1 oder 2 sind,

Z eine Gruppe darstellt, die ausgewählt wird aus Gruppen der Formel

10



15

worin $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ und R^{19} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl, (C_1-C_4) Alkanoyl, t -Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl und Benzyl besteht,

Q Sauerstoff oder Schwefel darstellt und

p 1, 2, oder 3 darstellt und

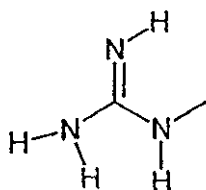
5

Het eine 5- oder 6-gliedrige, heteroaromatische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen darstellt,

mit Ausnahme der Verbindungen, worin

10

R¹ Methyl ist, m 1 ist, D D₁ ist, Y -(CH₂)₃- ist, und Z eine Gruppe der Formel



ist,

15

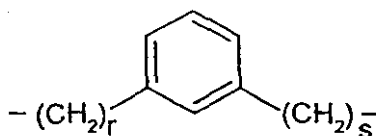
und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin m 1 oder 2 ist.

20

4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin Y eine geradkettige oder verzweigt-kettige (C₁-C₃)Alkandiyyl-Gruppe ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4 worin Y eine Gruppe der Formel



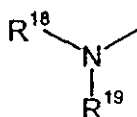
25

ist, worin r und s wie oben definiert sind.

6. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 5, worin Y m-Phenylen ist.

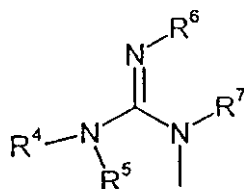
7. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 5, worin r und s 0 sind.

8. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 7, worin Z eine Gruppe der Formel

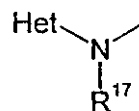


darstellt, worin R^{18} und R^{19} wie im Anspruch 1 definiert sind.

9. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 7, worin Z eine Gruppe der Formeln

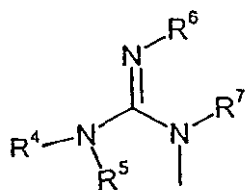


oder



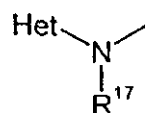
darstellt, worin R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , und R^{17} wie im Anspruch 1 definiert sind.

10. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 7 und 9, worin Z eine Gruppe der Formel

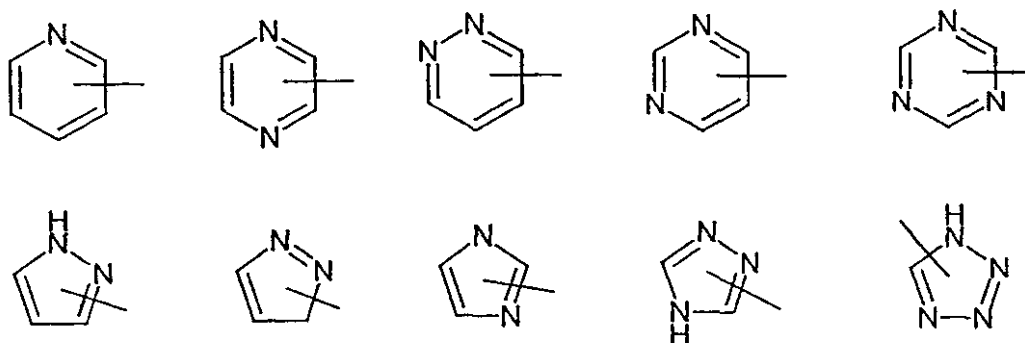


darstellt, worin R^4 , R^5 , R^6 und R^7 wie im Anspruch 1 definiert sind.

11. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 7 und 9, worin Z eine Gruppe der Formel

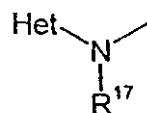


ist, worin Het ausgewählt wird aus der Gruppe, die besteht aus Gruppen der Formeln:



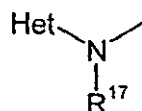
und R^{17} wie im Anspruch 1 definiert ist.

12. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 7, 9 und 11, worin Z eine Gruppe der Formel



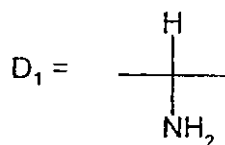
ist, worin Het 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl ist und R^{17} wie im Anspruch 1 definiert ist.

13. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 7, 9, 11 und 12, worin Z eine Gruppe der Formel



5 ist, worin Het 2-Pyridyl ist und R^{17} Wasserstoff ist.

14. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 13, worin D eine Gruppe der Formel

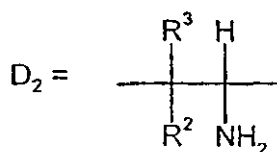


10

ist.

15. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 13, worin D eine Gruppe der Formel

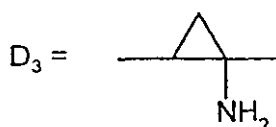
15



ist.

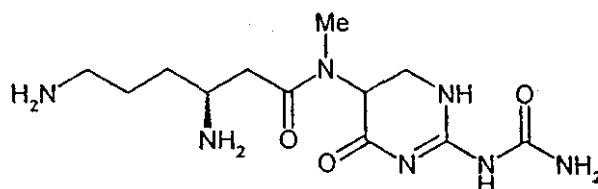
16. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 13, worin D eine Gruppe der Formel

20



ist.

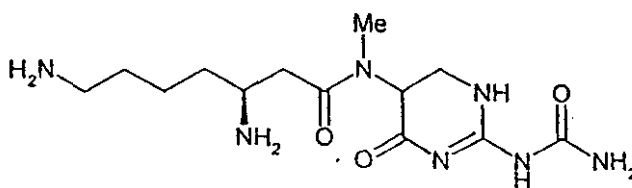
17. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 der Formel



5

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

18. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 der Formel

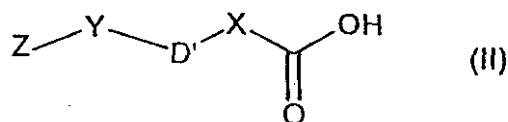


10

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

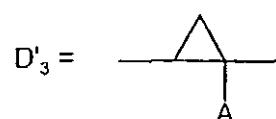
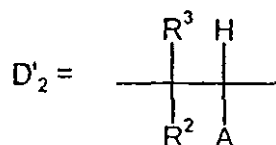
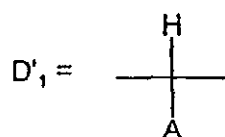
19. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (II)

15

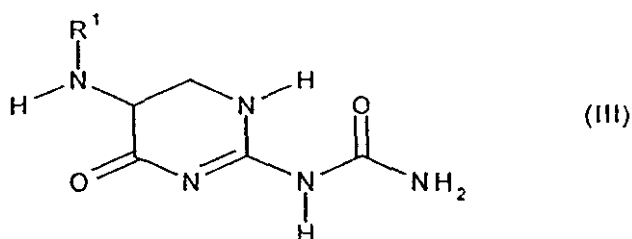


worin X, Y und Z wie im Anspruch 1 definiert sind und D' ausgewählt wird aus Gruppen der Formeln D'₁ bis D'₃,

20



worin R^2 und R^3 wie im Anspruch 1 sind und A eine konventionell geschützte Aminogruppe ist, mit Verbindungen der Formel (III)



worin R^1 wie im Anspruch 1 definiert ist, in Gegenwart von Kupplungsmitteln, wahlweise in Gegenwart von Basen, umgesetzt und in der geschützten Aminogruppe A die konventionelle Schutzgruppe nach an sich bekannten Verfahren abspaltet.

20. Verfahren nach Anspruch 19, worin das Kupplungsmittel ausgewählt wird aus [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium]hexafluorophosphat (HATU) oder [Bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium]hexafluorophosphat (PyBroP).

21. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Verwendung als Arzneimittel.

22. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Trägern oder Exzipienten umfaßt.
- 5 23. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 für die Herstellung eines Arzneimittels.
24. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prävention bakterieller Infektionen
10 bei Menschen oder Tieren.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter: nales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06124

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/22 A61K31/505 A61P31/04

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte 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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 339 596 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2. November 1989 (1989-11-02) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-24
Y	WILLIAMS R M ET AL: "Synthesis and antimicrobial evaluation of TAN-1057A/B analogs" J. ANTIBIOT. (JANTAJ, 00218820); 1998; VOL. 51 (2); PP. 189-201, XP002124285 Colorado State University; Department of Chemistry; Fort Collins; 80523; CO; USA (US) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-24



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Dezember 1999

Aktuelle Nummer des internationalen Recherchenberichts

16/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Benennung wichtiger Bediensteter

Scruton-Evans, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06124

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 99 07685 A (RES CORP TECHNOLOGIES INC) 18. Februar 1999 (1999-02-18) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-24
A	C YUAN ET AL: "Total Synthesis of the Anti Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Peptide Antibiotics TAN-1057A-D" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, Bd. 119, Nr. 49, Seite 11777-11784 XP002083366 ISSN: 0002-7863 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	19,20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern ales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06124

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0339596 A	02-11-1989	JP 2117666 A	02-05-1990
		JP 2873340 B	24-03-1999
		AT 103337 T	15-04-1994
		CA 1337802 A	26-12-1995
		DE 68914021 D	28-04-1994
		DE 68914021 T	28-07-1994
		ES 2061770 T	16-12-1994
		KR 9709293 B	10-06-1997
		US 4971965 A	20-11-1999
WO 9907685 A	18-02-1999	KEINE	

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D239/22

A61K 31/505 A61P 31/04

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99812643.8

[43] 公开日 2001 年 11 月 28 日

[11] 公开号 CN 1324348A

[22] 申请日 1999.8.20 [21] 申请号 99812643.8

[30] 优先权

[32] 1998.8.27 [33] DE [31] 19838998.1

[86] 国际申请 PCT/EP99/06124 1999.8.20

[87] 国际公布 WO00/12484 德 2000.3.9

[85] 进入国家阶段日期 2001.4.26

[71] 申请人 拜尔公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 M·布兰兹 M·埃斯-萨耶德

D·海比希 S·拉达茨 J·克吕格尔

R·恩德尔曼 R·加尔曼

H·P·克罗尔 F·U·格施克

A·德梅杰雷 V·N·贝洛夫

V·索科洛夫 S·科朱施科夫

M·科尔德斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 邵红

权利要求书9页 说明书42页 附图页数0页

[54] 发明名称 TAN-1057 衍生物

[57] 摘要

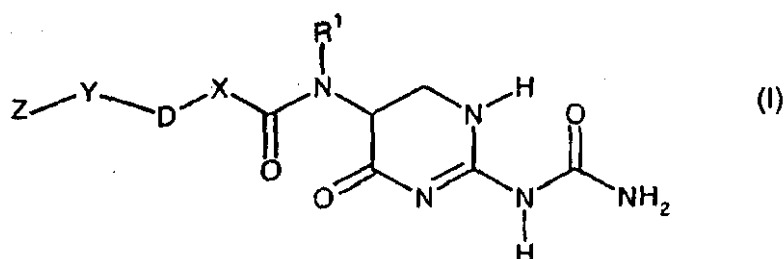
本发明涉及新的天然物质的衍生物,其制备方法,含有这些衍生物的药物组合物及其在治疗人或动物疾病中的应用。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1. 通式(I)化合物及其可药用盐:

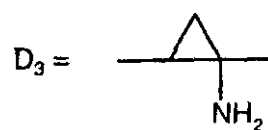
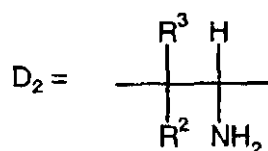
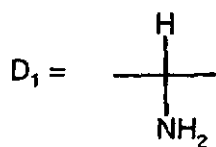


5 其中

R^1 表示氢或 (C_1-C_6) 烷基,

X 表示式 $-(CH_2)_m-$ 基团, 其中 m 是 0、1 或 2,

D 选自式 D_1 至 D_3 基团



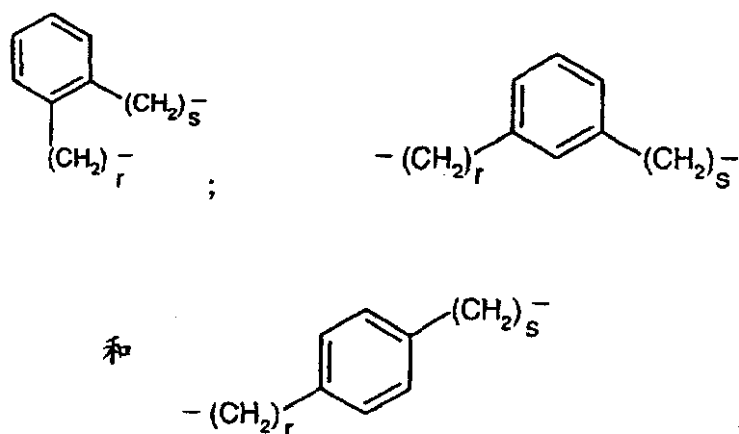
10

其中 R^2 表示氢或羟基,

R^3 表示氢, 或者

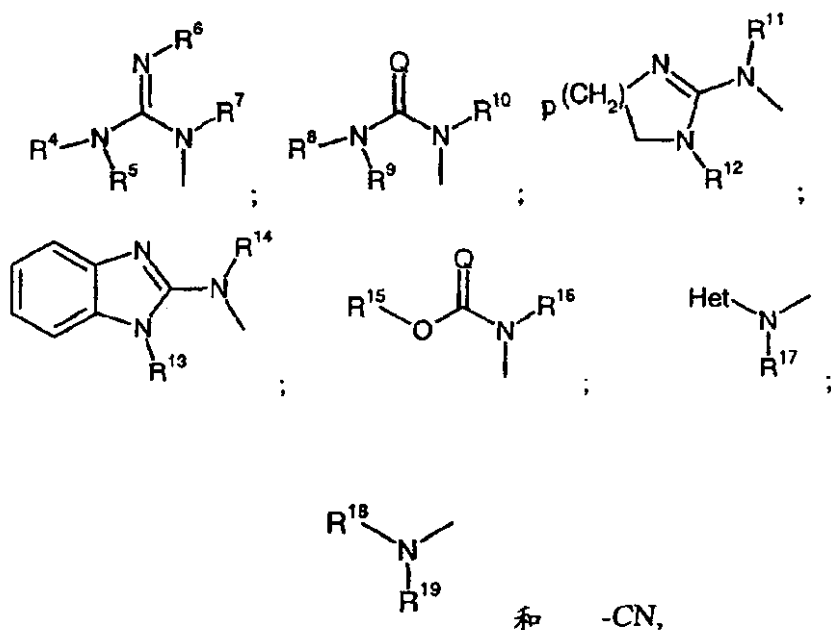
R^2 和 R^3 结合在一起形成氧代基,

15 Y 表示直链或支链 (C_1-C_5) 链烷二基, 其中一个碳原子可以任选地被 $-O-$ 或 $-NH-$ 置换, 并且该基团可以任选地被羟基或氧代基取代, 或者 Y 表示下式基团



其中 r 和 s 彼此相同或不同, 并且是 0、1 或 2,
 Z 表示选自下式的基团

5



其中 $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17},$
 R^{18} 和 R^{19} 各彼此独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 链烷酰基、叔丁
 10 氧羰基、苄氧羰基和苄基,

Q 表示氧或硫,

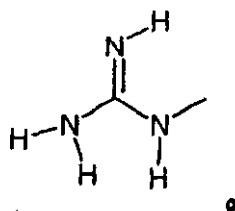
p 是 1、2 或 3, 和

Het 表示具有 1 至 4 个氮原子的 5-或 6-元杂芳基,

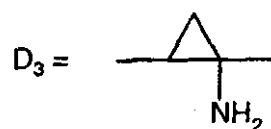
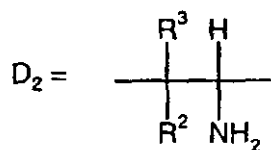
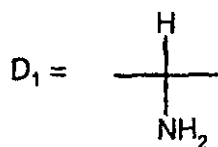
15 排除下列化合物, 其中

R^1 表示甲基, m 是 1, D 表示 D_1 , Y 表示 $-(CH_2)_3-$, 并且 Z 表示下

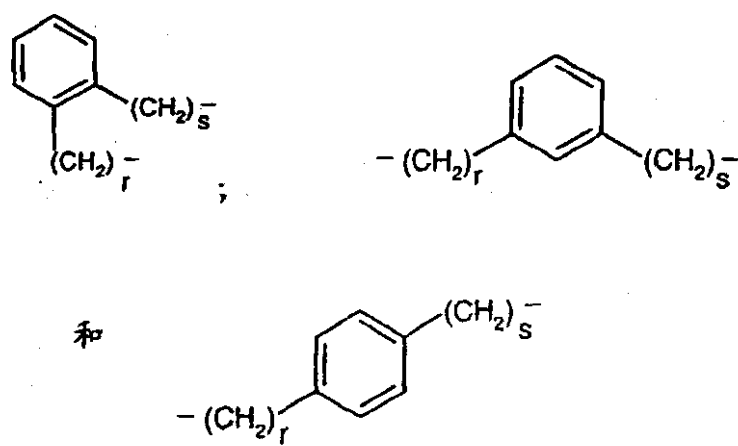
式基团



2. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物及其可药用盐, 其中
 5 R^1 表示氢或 (C_1-C_6) 烷基,
 X 表示式 $-(CH_2)_m-$ 基团, 其中 m 是 0、1 或 2,
 D 选自式 D_1 至 D_3 基团

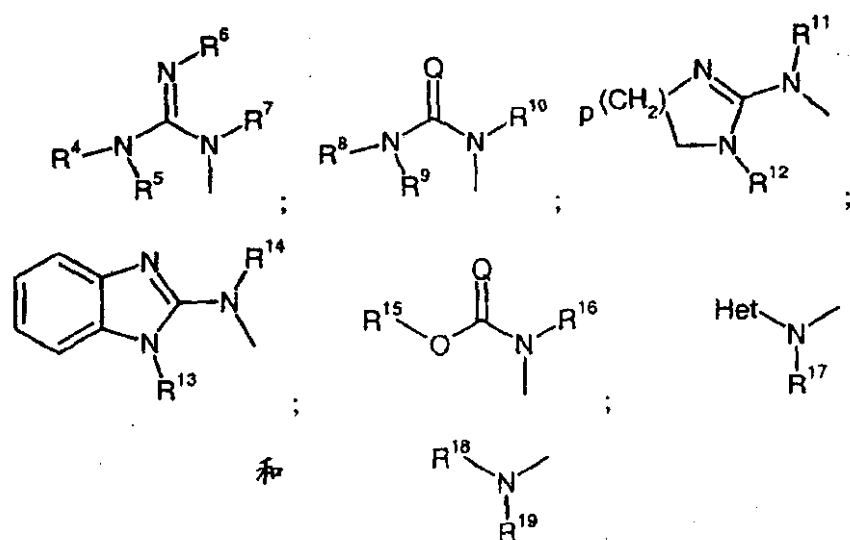


- 10 其中 R^2 表示氢或羟基,
 R^3 表示氢, 或者
 R^2 和 R^3 一起形成氧代基,
 Y 表示直链或支链 (C_1-C_5) 链烷二基, 其中一个碳原子可以任选地被 $-O-$ 或 $-NH-$ 置换, 并且该基团可以任选地被羟基或氧代基取代, 或
 15 者 Y 表示下式基团



其中 r 和 s 彼此相同或不同, 它们是 0、1 或 2,
 Z 表示选自下式的基团

5



其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各彼此独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 链烷酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基,

10

Q 表示氧或硫,

p 是 1、2 或 3, 和

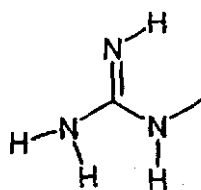
Het 表示具有 1-4 个氮原子的 5-或 6-元杂芳基,

但是不包括下列化合物, 其中

R^1 表示甲基, m 是 1, D 表示 D_1 , Y 表示 $-(CH_2)_3-$ 并且 Z 表示下式

15 基团

01.04.25

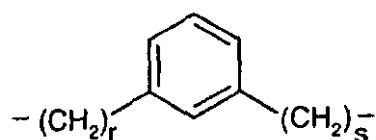


3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 m 是 1 或 2.

4. 权利要求 1、2 或 3 的化合物, 其中 Y 表示直链或支链 (C_1-C_5)

5 链烷二基.

5. 权利要求 1、2、3 或 4 的化合物, 其中 Y 表示下式基团

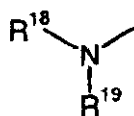


其中 r 和 s 如上所定义.

10 6. 权利要求 1-5 中任何一项的化合物, 其中 Y 表示间亚苯基.

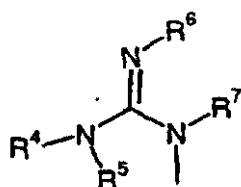
7. 权利要求 1-5 中任何一项的化合物, 其中 r 和 s 是 0.

8. 权利要求 1-7 中任何一项的化合物, 其中 Z 表示下式基团

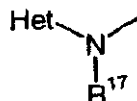


15 其中 R^{18} 和 R^{19} 如权利要求 1 所定义.

9. 权利要求 1-7 中任何一项的化合物, 其中 Z 表示下式基团

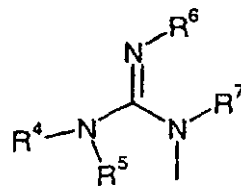


或



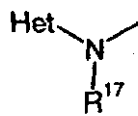
其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^{17} 如权利要求 1 所定义.

20 10. 权利要求 1-7 和 9 中任何一项的化合物, 其中 Z 表示下式基团

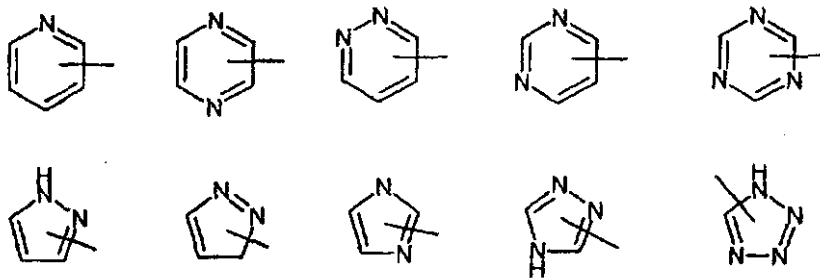


其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如权利要求 1 所定义。

11. 权利要求 1-7 和 9 中任何一项的化合物，其中 Z 表示下式
5 基团



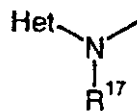
其中 Het 选自下列基团



10

并且 R^{17} 如权利要求 1 所定义。

12. 权利要求 1-7、9 和 11 中任何一项的化合物，其中 Z 表示
下式基团

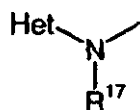


15

其中 Het 表示 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基，并且 R^{17} 如权利要求 1 所定义。

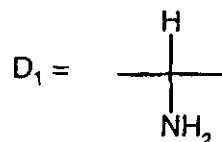
13. 权利要求 1-7、9、11 和 12 中任何一项的化合物，其中 Z
表示下式基团

20

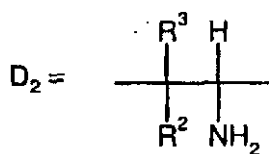


其中 Het 表示 2-吡啶基, 并且 R^{17} 表示氢。

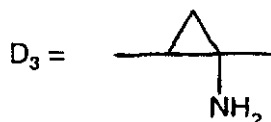
14. 权利要求 1-13 中任何一项的化合物, 其中 D 表示下式基团



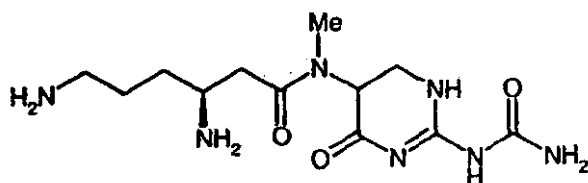
15. 权利要求 1-13 中任何一项的化合物, 其中 D 表示下式基团



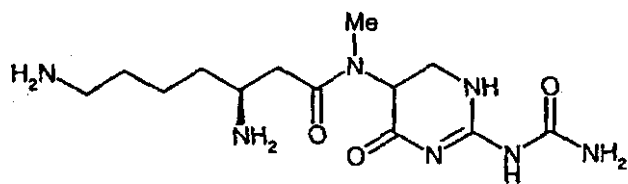
16. 权利要求 1-13 中任何一项的化合物, 其中 D 表示下式基团



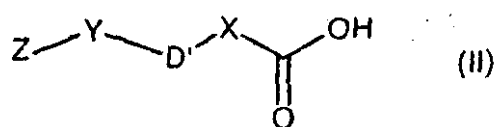
17. 权利要求 1 或 2 中的下式化合物及其可药用盐



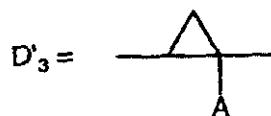
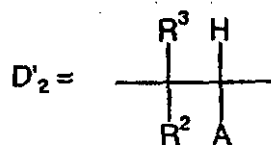
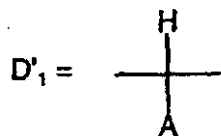
18. 权利要求 1 或 2 中的下式化合物及其可药用盐



19. 制备权利要求 1 的化合物的方法，其特征在于
在偶合剂存在下，并且任选地在碱存在下，将通式 (II) 化合物与
5 通式 (III) 化合物反应，并通过本身已知的方法除去被护氨基 A 中的
常规保护基，

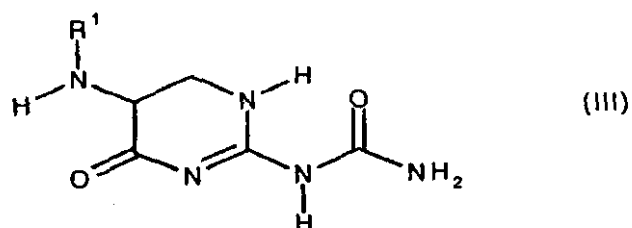


其中 X、Y 和 Z 如权利要求 1 中所定义，并且 D' 选自式 D'₁ 至 D'₃ 基团



10

其中 R² 和 R³ 如权利要求 1 中所定义，并且 A 是被常规保护的氨基，



其中 R' 如权利要求 1 中所定义。

20. 权利要求 19 的方法，其中偶合剂选自六氟磷酸[0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基 uronium] (HATU) 或六氟磷酸[溴-三-吡咯烷子基-磷] (PyBroP)。

21. 用作药物的权利要求 1 或 2 的化合物。

5 22. 药物组合物，含有权利要求 1 或 2 的化合物及可药用载体或赋形剂。

23. 权利要求 1 或 2 的化合物在制备药物中的应用。

24. 权利要求 1 或 2 的化合物在制备治疗和预防人或动物细菌感染

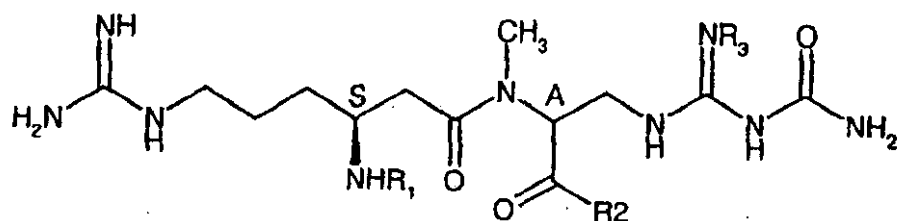
染的药物中的应用。

说明书

TAN-1057 衍生物

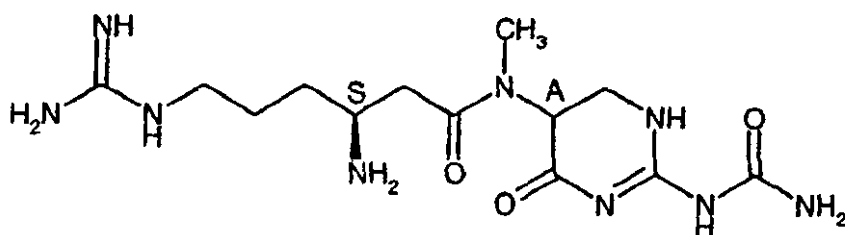
本发明涉及新的天然产物衍生物，其制备方法，含有这些衍生物
5 的药物组合物及其在治疗人或动物疾病中的应用。

EP-A-0339596 公开了下式的抗菌素

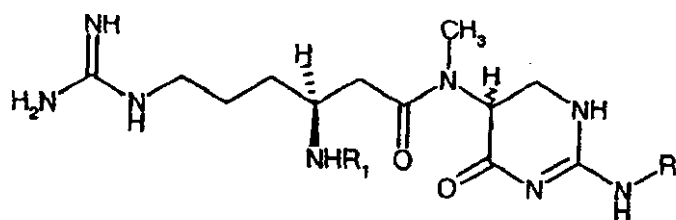


该类抗菌素是通过培养屈挠杆菌属 (*Flexibacter*) 微生物获得的。

10 尤其是该专利公开中还描述了下列化合物

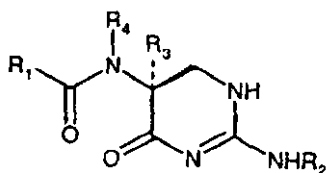


其中碳原子 A 具有 S 构型 (TAN-1057A) 或 R 构型 (TAN-1057B). Y. Funabashi 等; *Tetrahedron* 49, 13, 1993 描述了 TAN-1057A 和
15 TAN-1057 的化学和结构特征. B. N. Katayama 等; *J. Antibiotics*, 46, 606, 1993 报道了产生 TAN-1057 的生物体的分类系统以及 TAN-1057 的生物学特性. C. Yuan 和 R. M. Williams 在 *J. Am. Chem. Soc.* 119, 11777, 1997 和 A. de Meijere 等在 *Eur. Org. Chem.* 1998, 777 中公开了 TAN-1057 化合物的全合成. R. M. Williams 在 *J.*
20 *Antibiotics*; 51, 189, 1998 中描述了 TAN-1057 的第一类衍生物. 然而, 多数衍生化作用与分子的环脒基脲部分有关. 因此, 例如描述了下列衍生物

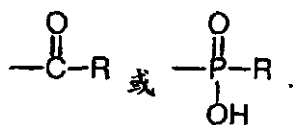


其中 R 表示 Ac、COPh、COOMe、SO₂Me 和 CO₂CH₂Ph.

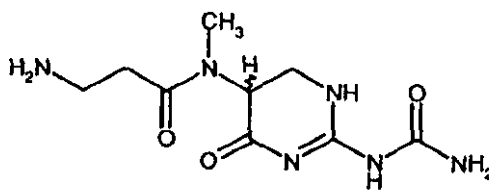
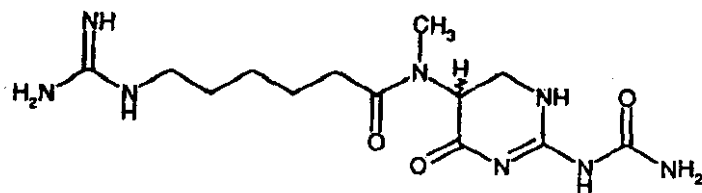
在本发明的优先权日之后公布的 WO 99/07685 公开了下式的在分
5 子的环脒基脲部分酰化并且被另外磷酸化的衍生物:



其中 R₂ 表示下式基团



10 仅有两种衍生化作用 (J. Antibiotics; 51, 189, 1998) 涉及
(S)-β-高精氨酸部分:

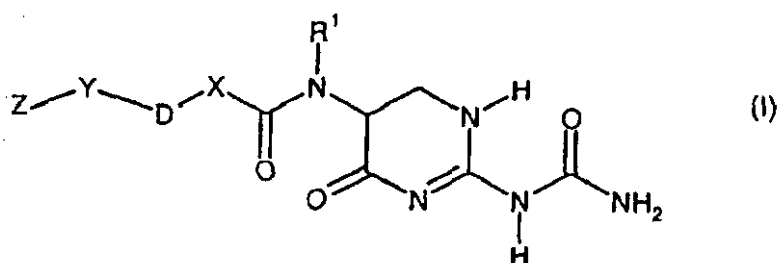


然而, 所得到的这些衍生物完全失去了生物学活性.

15 本发明的发明人的目的是合成其他的 TAN-1057 化合物的衍生
物, 以对其生物学和/或药理学作用进行研究. 在克服了困难的合成
问题后, 本发明人使用新的、通常可以应用的方法成功地合成了其他

新的化合物，这些化合物是在 TAN 1057 的 (S)- β -高精氨酸部分衍生化的，具有出人意料的非常低的毒性以及相差无几的活性。

因此，本发明提供了下列通式的化合物及其可药用盐：



5

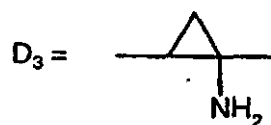
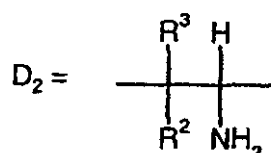
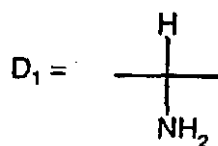
其中

R^1 表示氢或 (C_1-C_6) 烷基，

X 表示式 $-(CH_2)_m-$ 基团，其中 m 是 0、1 或 2，

D 选自式 D_1 至 D_3 基团

10



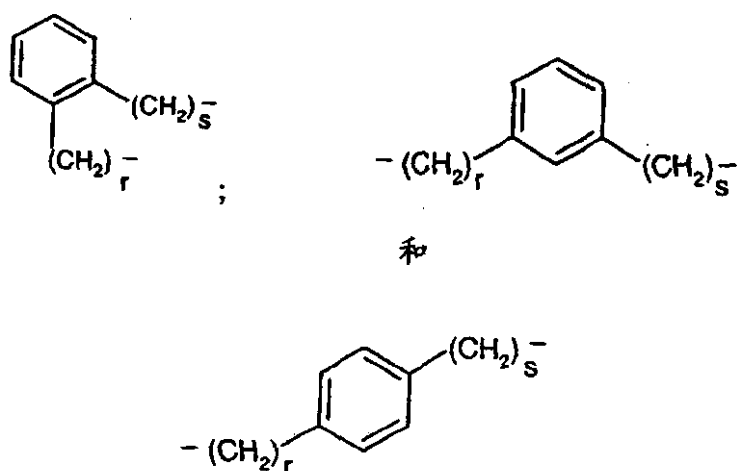
其中 R^2 表示氢或羟基，

R^3 表示氢，或者

R^2 和 R^3 结合在一起形成氧代基，

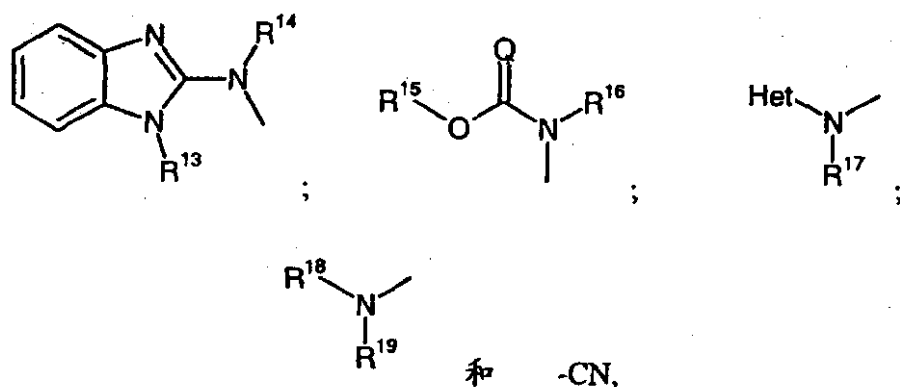
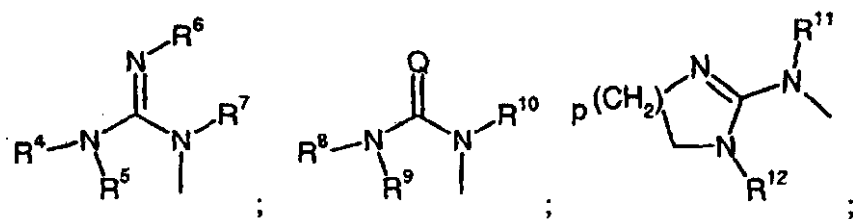
15

Y 表示直链或支链 (C_1-C_5) 链烷二基，其中一个碳原子可以任选地被 $-O-$ 或 $-NH-$ 置换，并且该基团可以任选地被羟基或氧代基取代，或者 Y 表示下式基团



其中 r 和 s 彼此相同或不同, 并且是 0、1 或 2,
 Z 表示选自下式的基团

5



其中 $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17},$
 R^{18} 和 R^{19} 彼此独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 链烷酰基、叔丁氧
 羰基、苄氧羰基和苄基,

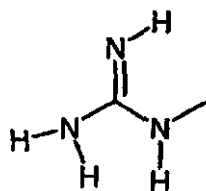
Q 表示氧或硫, 并且

p 是 1、2 或 3, 并且

Het 表示具有 1 至 4 个碳原子的 5-或 6-元杂芳基,

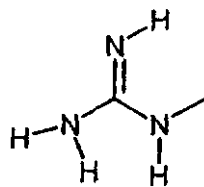
排除下列化合物，其中

R^1 表示甲基， m 是 1， D 表示 D_1 ， Y 表示 $-(CH_2)_3-$ ，并且 Z 表示下式基团



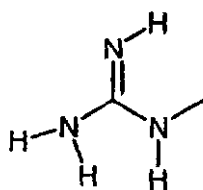
5

对于与 TAN1057A/B 相应的化合物来说，其中 R^1 表示甲基、 m 是 1、 D 表示 D_1 、 Y 表示 $-(CH_2)_3-$ 并且 Z 表示下式基团的化合物不包括在本发明权利要求所要求的化合物内，



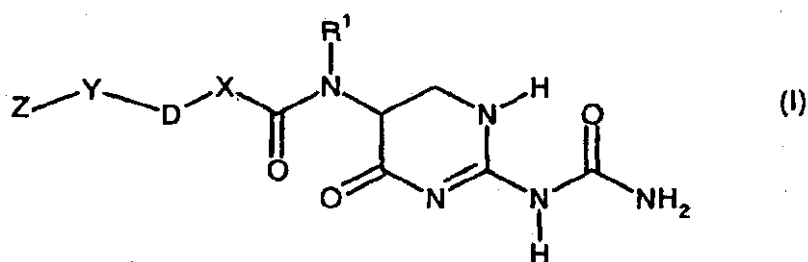
10

因此，其中 D 表示 D_2 、 R^2 和 R^3 表示氢、 R^1 表示甲基、 m 是 1、 Y 表示 $-(CH_2)_2-$ 并且 Z 表示下式基团的化合物也不包括在本发明的化合物内



15

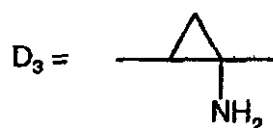
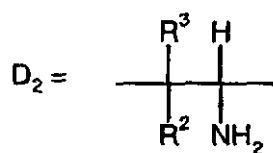
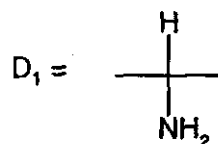
本发明优选提供下列通式的化合物及其可药用盐：



其中 R^1 表示氢或 (C_1-C_6) 烷基,

X 表示式 $-(CH_2)_m-$ 基团, 其中 m 是 0、1 或 2,

D 选自式 D_1 至 D_3 基团



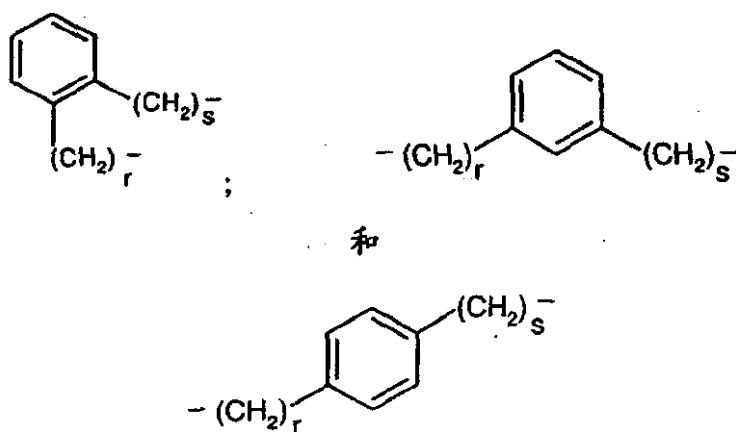
5

其中 R^2 表示氢或羟基,

R^3 表示氢, 或者

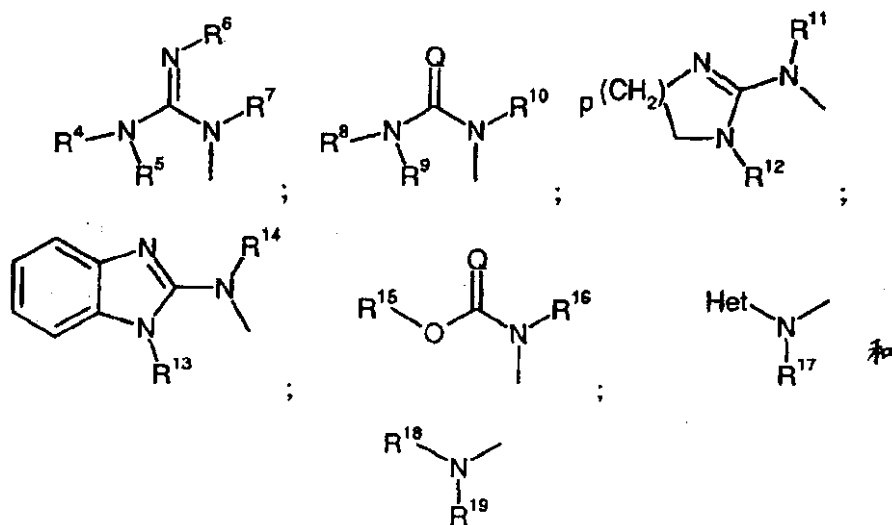
R^2 和 R^3 一起形成氧代基,

10 Y 表示直链或支链 (C_1-C_5) 链烷二基, 其中一个碳原子可以任选地被 $-O-$ 或 $-NH-$ 置换, 并且该基团可以任选地被羟基或氧代基取代, 或者 Y 表示下式基团



其中 r 和 s 彼此相同或不同, 它们是 0、1 或 2,

15 Z 表示选自下式的基团



其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自彼此独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 链烷酰基、叔

5 丁氧羰基、苄氧羰基和苄基，

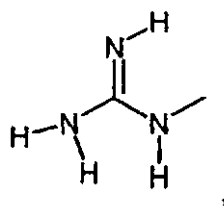
Q 表示氧或硫，并且

p 是 1、2 或 3，和

Het 表示具有 1-4 个氮原子的 5-或 6-元杂芳基，

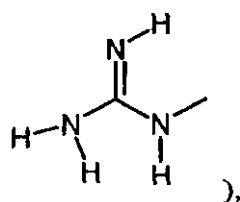
但是不包括下列化合物，其中

10 R^1 表示甲基， m 是 1， D 表示 D_1 ， Y 表示 $-(CH_2)_3-$ 并且 Z 表示下式基团



(与其中 D 表示 D_2 ， R^2 和 R^3 表示氢， R^1 表示甲基， m 是 1， Y 表示 $-(CH_2)_2-$

15 并且 Z 表示下式基团的情况相对应

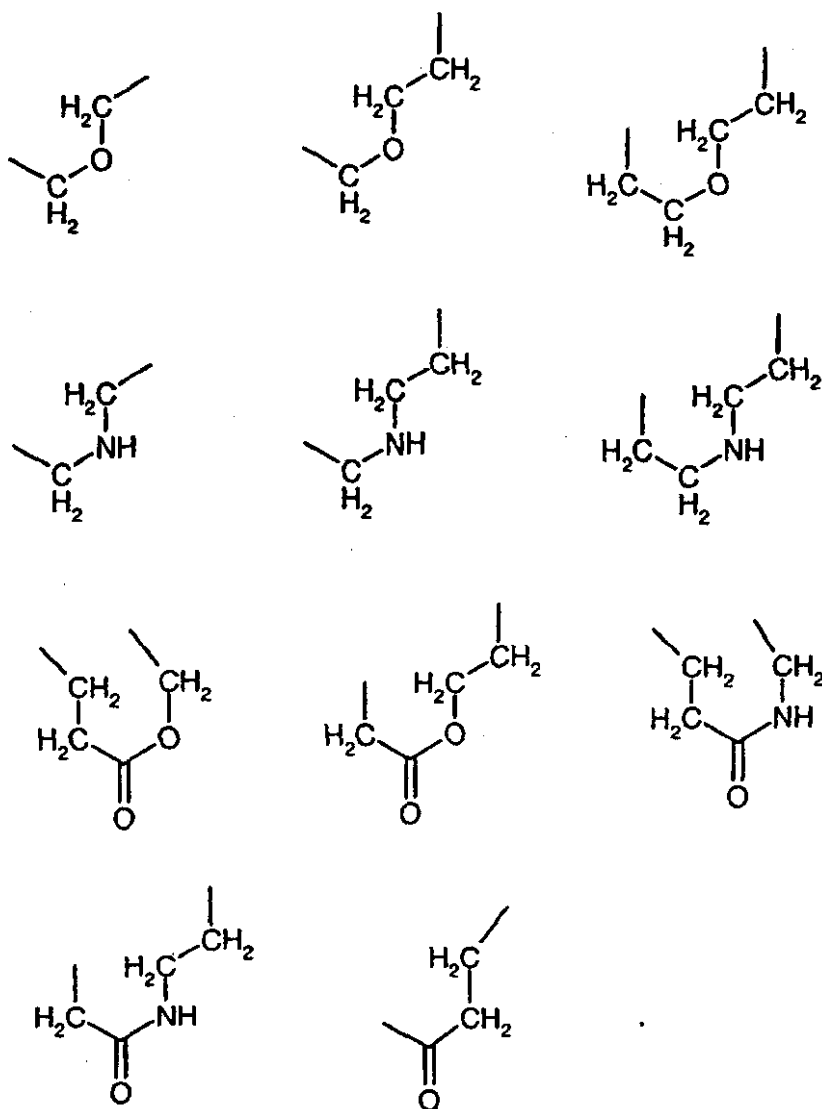


在式 X 所示的 $-(CH_2)_m-$ 基团中, m 优选为 1 或 2. 因此, X 所示 $-(CH_2)_m-$ 基团优选包括亚甲基或亚乙基 (乙-1, 2-二基)-. X 特别优选为亚甲基.

Y 定义中的其中一个碳原子可以任选地被 -O- 或 -NH- 取代、并且可以
5 以任选地被羟基或氧代基取代的直链或支链 (C_1-C_5) 链烷二基包括例如直链 (C_1-C_5) 链烷二基, 如亚甲基、亚乙基、丙-1, 3-二基、丁-1, 4-二基和戊-1, 5-二基. 优选的是直链 (C_1-C_4) 链烷二基.

Y 定义中的其中一个碳原子被 -O- 或 -NH- 取代、并且可以任选地被羟基或氧代基取代的直链或支链 (C_1-C_5) 链烷二基包括例如下式基

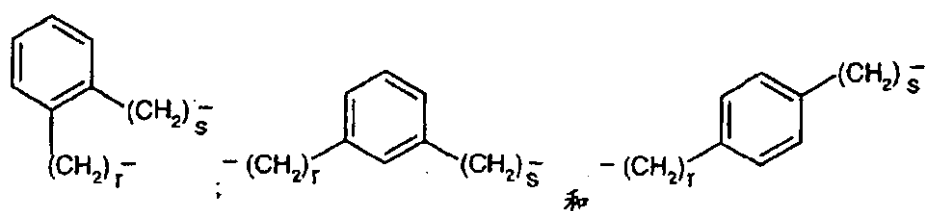
10 团:



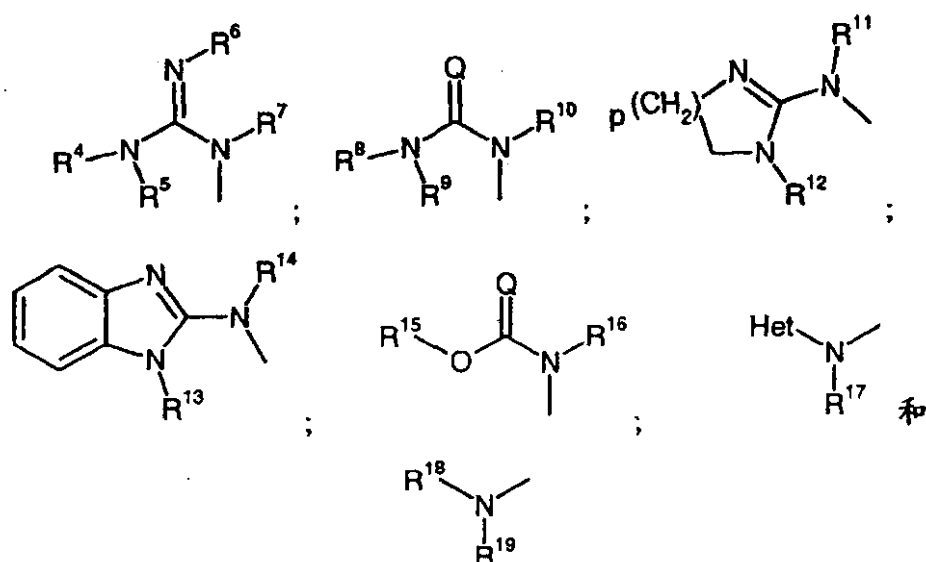
此处, 基团的任何一侧均可与 Z 相连.

Y 所示的下列各式基团包括例如其中 r 和 s 彼此相同的对称基团或者不对称基团; 优选其中 r 和 s 均为 0 的对称基团, 即 1, 2-亚苯基、1, 3-亚苯基和 1, 4-亚苯基。特别优选的是 1, 3-或间亚苯基。

5



在通式(I)中, Z 选自下式基团



其中 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和 R¹⁹各自彼此独立地选自氢、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)链烷酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基,

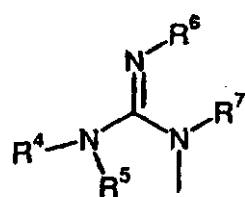
Q 表示氧或硫, 并且

p 是 1、2 或 3, 和

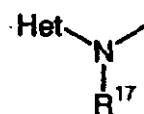
Het 表示具有 1-4 个氮原子的 5-或 6-元杂芳基。

15

在这些 Z 基团中, 优选的是下式基团



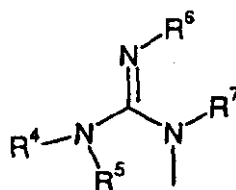
或



其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^{17} 如上所定义。

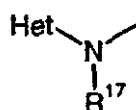
Z 特别优选下式基团

5



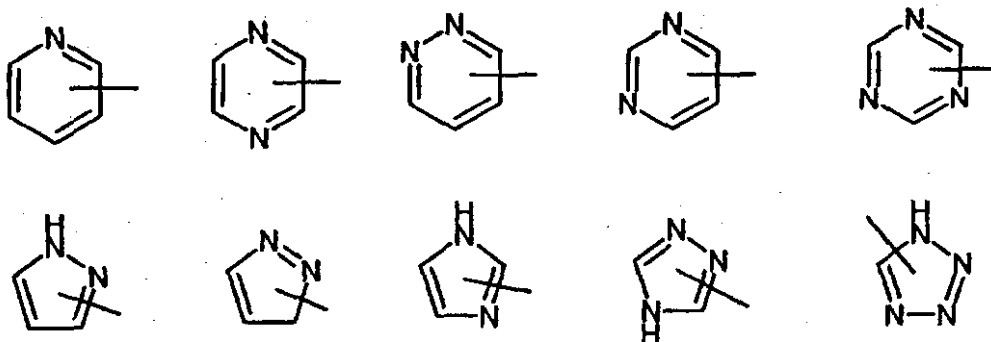
其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如上所定义，优选为氢。

在下式所示基团 Z 中



10

Het 优选选自下式基团：

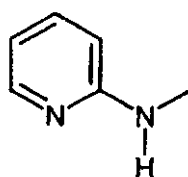


15 此处，唑类，即含有 1-4 个氮原子的不饱和 5 元杂环系可以通过碳原子或氮原子连接。

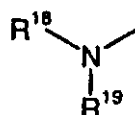
在这些基团中，具有 1-3 个氮原子的 6 元杂芳基是优选的。

特别优选的是，Het 表示吡啶基，包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基，尤其优选 2-吡啶基。

非常特别优选的是，Z 表示下式基团



在一个优选的具体方案中，Z表示下式基团



5

其中 R^{18} 和 R^{19} 如上所定义。

在上述 R^1 和 R^4 至 R^{19} 的定义中 (C_1-C_6) 烷基表示具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、戊基和己基，优选 (C_1-C_4) 烷基，特别优选甲

10

基。

R^4 至 R^{19} 优选表示氢。

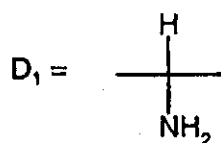
在 R^4 至 R^{19} 的定义中 (C_1-C_4) 链烷酰基表示例如甲酰基、乙酰基、丙酰基和丁酰基，优选甲酰基和乙酰基。

Q 优选表示氧。

15

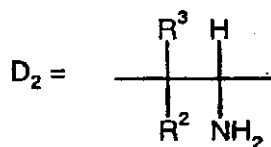
p 优选为 1 或 2。

在一个优选的本发明实施方案中，基团 D 表示下式基团



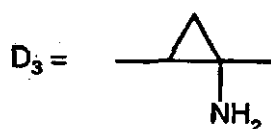
在另一个优选的本发明实施方案中，基团 D 表示下式基团

20



其中 R^2 和 R^3 如上所定义，并且优选为氢。

在一个优选的本发明实施方案中，基团 D 表示下式基团

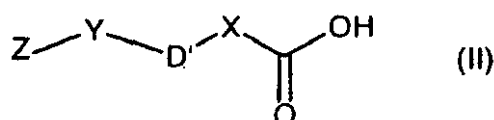


在这些基团中，优选的是基团 D_1 和 D_2 ，并且特别优选 D_1 。在 D_2 中 R^2 和 R^3 均为氢的情况也是优选的。

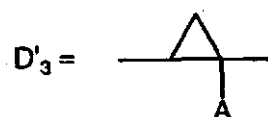
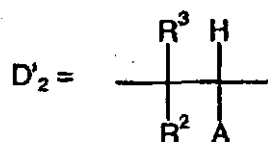
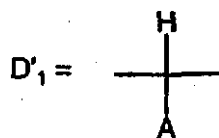
- 5 适宜的通式 (I) 化合物的可药用盐可以是通常的无毒盐，包括例如与无机酸、羧酸或磺酸的盐。所述酸加成盐包括有机酸盐（例如乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲酸盐、甲苯磺酸盐、萘二磺酸盐等）和无机酸盐（例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等）。
- 10

如果存在双键和不对称碳原子，则通式 (I) 化合物可以以立体异构体形式存在，例如顺式/反式异构体和构型异构体，如对映体或非对映体；这些异构体及其混合物包括在本发明范围内。

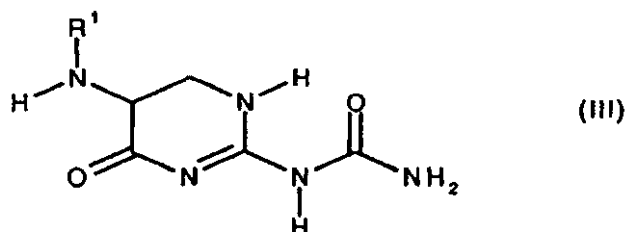
- 在偶合剂存在下，并且根据需要在碱存在下，通过通式 (II) 化合物与通式 (III) 化合物反应制备本发明化合物
- 15



其中 X、Y 和 Z 如上所定义，并且 D' 选自式 D'_1 至 D'_3 基团



其中 R^2 和 R^3 如上所定义, 并且 A 是进行了常规保护的氨基



其中 R^1 如上所定义, 并通过本身已知的方法除去被护氨基 A 中的常规
5 保护基。

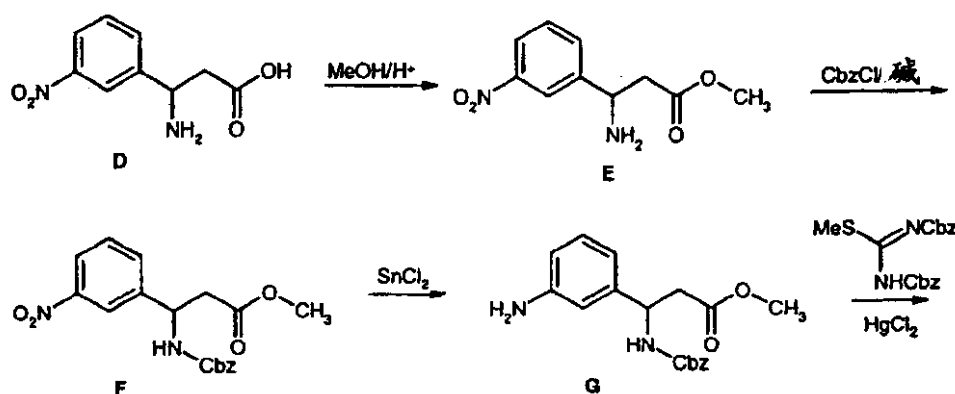
采用 V. V. Sokolov, S. I. Kozhushkov, S. Nikolskaya, V. N. Belov, M. Es-Sayed, A. de Meijere, Eur. J. Org. Chem. 1998, 777 的方法, 合成式 (III) 化合物。

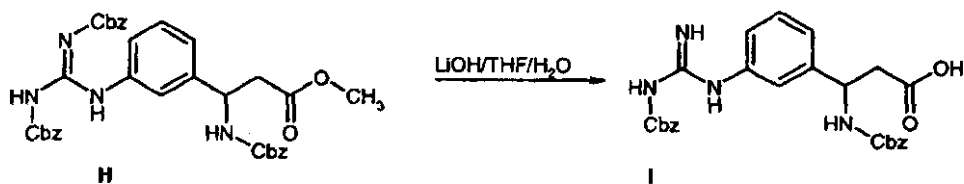
10 用于形成酰胺的式 (II) 化合物是适当保护的氨基酸, 它们可以通过例如由 α -氨基酸链延长获得 (参见 H. M. M. Bastiaans, A. E. Alewijnse, J. L. van der Baan, H. C. J. Ottenheijm, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 7659)。

15 对于 Y 来说, 如果直链或支链 (C_1-C_5) 链烷二基含有官能团例如羟基、酮、酯或酰胺官能团, 则可以通过标准方法引入这些官能团或进行合成 (参见例如 B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有机化学方法], 第 XV/1 和 2 卷)。

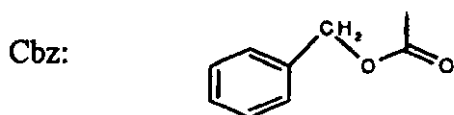
例如, 按照下面的反应方案 1 制备 3-(苄氧羰基氨基)-3-[3'-(N-苄氧羰基胍基)苯基]-丙酸。

20





反应方案 1



MeOH: 甲醇

THF: 四氢呋喃

5 H⁺: 酸

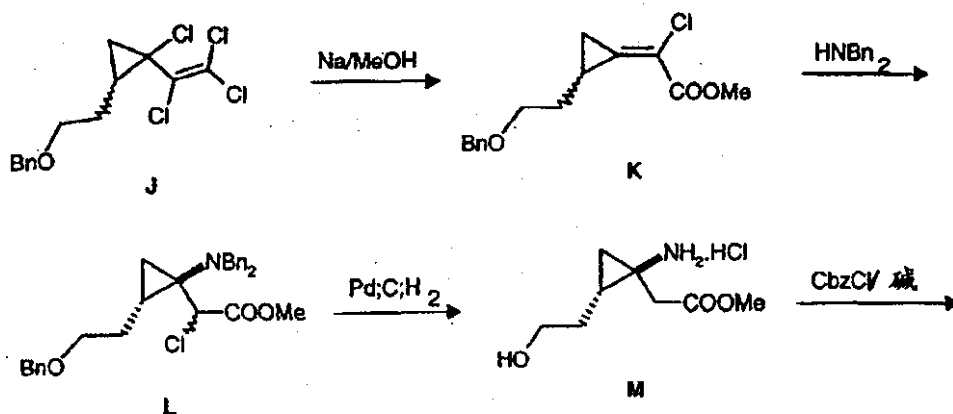
此处, 例如化合物 D (E. Proft, F.-J. Becker, J. prakt. Chemie 1965, 30, 18) 在例如浓硫酸存在下用甲醇酯化。在两相系统二氯甲烷/碱例如饱和碳酸氢钠水溶液中, 用氯甲酸苄酯将游离氨基转化为氨基甲酸苄酯。芳族硝基用氯化锡(II)还原。然后在氯化汞(II)存在下与二(苄氧羰基)-S-甲基硫脲反应(W. Su, Synth. Commun. 1996, 26, 407), 并将甲酯碱性水解, 得到羧酸 I。

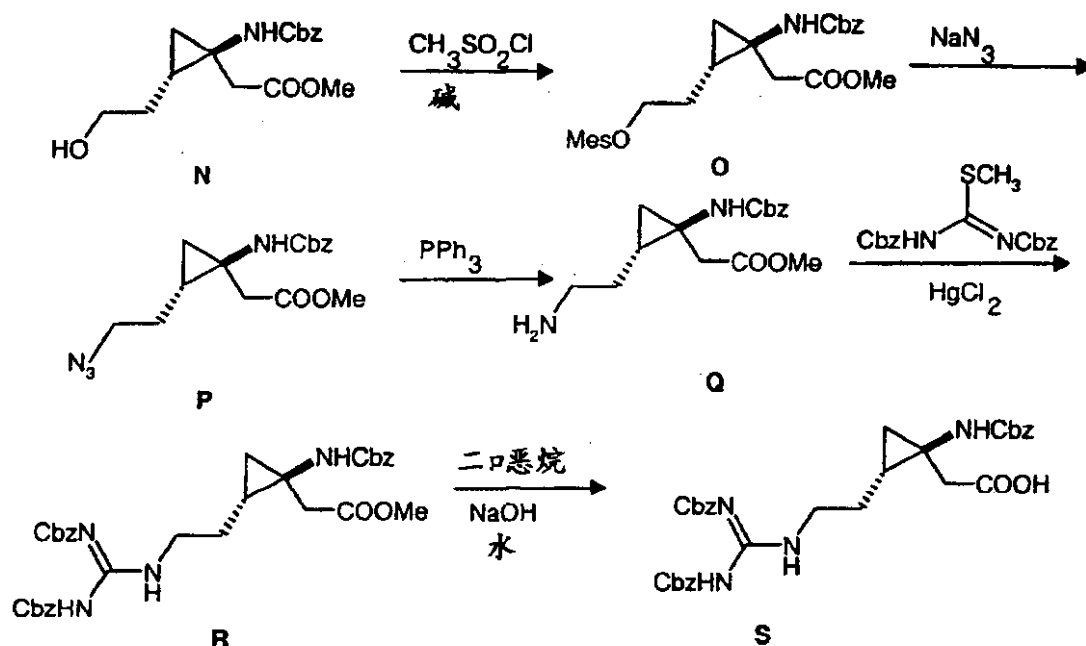
10

在上述反应中, 还可以使用下面列出的通常可使用的溶剂、酸和碱以代替此处述及的。

例如, 如下列实施例所述, 制备其中 D 表示 D₃ 的式(II)化合物:

15





反应方案 2

此处:

Bn 表示 $-\text{CH}_2-\text{Ph}$

5 Cbz 表示 $\text{PhCH}_2-\text{O}-\text{C(=O)}-$

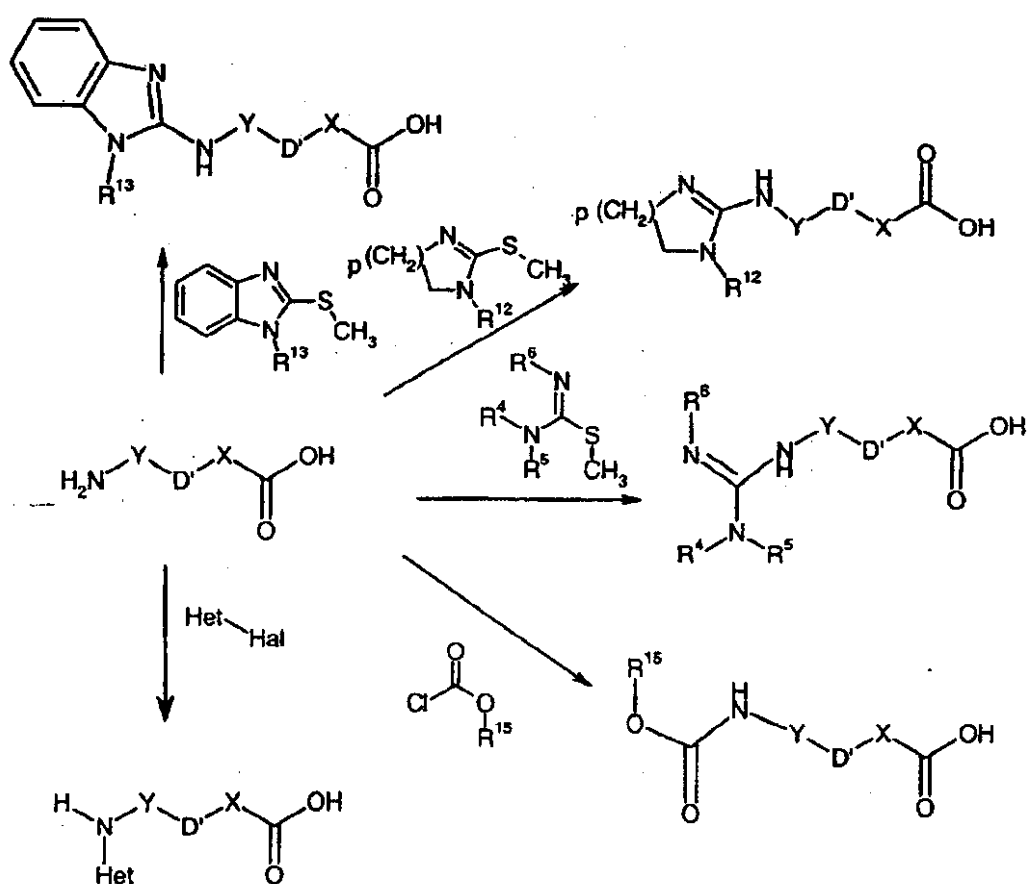
Mes 表示 CH_3SO_2-

Me 表示甲基

反应优选在实验部分所述条件下进行。

原则上, 通过 S-甲基硫脲衍生物与末端氨基反应, 合成式 (II) 酸
10 部分中的基团 Z。该反应由碱性试剂例如叔胺或氢氧化钠介导, 任选地在氯化汞存在下进行。

如果 Z 是氨基甲酸酯基, 则通过末端氨基与氯甲酸酯在碱 (例如叔胺或氢氧化钠) 存在下进行反应, 获得氨基甲酸酯基 (反应方案 3)。此处, 酸官能团可以是游离的或者用合适的保护基保护 (例如烷基
15 酯)。



反应方案 3

此处，取代基如上所定义，并且 Hal 表示卤素例如氟、氯、溴和碘。

- 5 当上述方法中的 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 不是氢而是 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 链烷酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基时，通过常规方法使氨基烷基化，例如使用烷基化试剂，如烷基卤、磺酸酯或取代或未取代的二烷基-或二芳基磺酸酯例如碘甲烷或硫酸二甲酯，并且作为常规氨基保护基的 (C_1-C_4) 链烷酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基和苄基通过常规方法引入 (参见 T.W. Greene, P.G.M. Wuts, 有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis), 第 2 版, John Wiley and Sons, New York, 1991)。
- 10

15 有利的是采用下述方法除去常规保护的氨基 A 中的常规的氨基保护基。

在式 (II) 与式 (III) 化合物的反应中适于用作偶合剂的是已知试

剂, 例如六氟磷酸 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基uronium (HATU) 或六氟磷酸[溴-三-吡咯烷子基-磷] (PyBroP), 因为使用偶合剂可以确保高产率地平稳偶合。

在常规保护的氨基 A (即常规保护的 $-NH_2$ 基团) 中适于使用的常规氨基保护基是肽化学中使用的常规氨基保护基。这些保护基优选包括: 苄氧羰基、2, 4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、烯丙氧羰基、邻苯二甲酰基、2, 2, 2-三氯乙氧羰基、苄基-9-甲氧羰基、甲酰基、乙酰基、2-氯乙酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基、邻苯二甲酰亚氨基、异戊酰基或苄氧基亚甲基、4-硝基苄基、2, 4-二硝基苄基、4-硝基苄基、4-甲氧基苄基或三苄基甲基, 其中特别优选的是苄氧羰基。

通过常规方法除去常规保护的氨基 A 中的氨基保护基 (参见 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis), 第 2 版, John Wiley and Sons, New York, 1991), 即优选在二噁烷中用盐酸除去叔丁氧羰基, 用吡啶除去苄基-9-甲氧羰基, 以及在催化剂例如阮内镍、钯、拔钯碳或铂存在下、或者优选在氯化钯 (II) 存在下通过氢解除去苄氧羰基。任选地还可以在此反应中除去基团 Z 中的氨基保护基, 例如苄氧羰基。

在本发明中, 在于反应条件下不发生变化的惰性有机溶剂中进行反应。这些溶剂包括醚例如乙醚、1, 4-二噁烷或四氢呋喃, 卤代烃例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、1, 2-二氯乙烷、三氯乙烷或四氯乙烷, 烃例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分, 醇如甲醇、乙醇或异丙醇, 硝基甲烷, 二甲基甲酰胺或乙腈。还可以使用这些溶剂的混合物。特别优选的是二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷、甲醇或二甲基甲酰胺。

该反应通常在 $0^\circ\text{C} - 150^\circ\text{C}$ 、优选 $0^\circ\text{C} - 70^\circ\text{C}$ 的温度下进行。反应可以在大气压、升高或降低的压力 (例如 0.5 - 5 巴) 下进行。通常, 反应在大气压下进行。

适用于本发明方法的碱通常是二-三甲基甲硅烷基氨基钠或二-三甲基甲硅烷基氨基锂, 碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钾, 碳酸氢钠, 氢化钠或有机 (三烷基 ($C_1 - C_6$) 胺) 例如三乙胺, 或

杂环例如 1,4-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯 (DBU)、吡啶、二氨基吡啶、甲基吡啶或 N-甲基吗啉。优选的是氢氧化锂、碳酸氢钠、吡啶、二异丙基乙胺和三乙胺。

适宜的酸包括有机酸 (例如甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸、三氟乙酸等)、无机酸 (例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氯化氢、溴化氢、氟化氢等) 等。

本发明天然产物衍生物具有有意义的药理学作用。特别是, 本发明化合物具有抗菌作用, 因此可以有效地防治人和动物的细菌感染。此外, 已知化合物 TAN-1057 A 和 B 存在的问题是所治疗的病菌迅速对这些化合物产生抗性, 而本发明化合物可以使抗性的发展速度降低, 同时具有相差无几的抗菌活性。

TAN-1057 A、B 对肝和免疫系统细胞具有显著的毒性, 事实上排除了这些物质在治疗细菌感染中的应用。与 TAN-1057 A、B 相比, 所有本发明的化合物具有降低的毒性并且可用于治疗应用。

测定最低抑制浓度 (MIC)

采用液体稀释试验测定 MIC。将试验菌 (金黄色葡萄球菌 (*S. aureus* 133)) 在 Isosensitest 肉汤中过夜培养, 培养物用胎牛血清 (FSC) 或 Isosensitest 肉汤稀释 1:1000 并与试验物质的稀释液 (1:2 的连续稀释液) 一起孵育。

TAN 1057 A、B-抗性菌的选择

将 *S. aureus* 133 与不同浓度的 TAN 1057 A、B 一起孵育 24 小时。将在升高的 TAN 1057 A、B 浓度下具有可见生长的细菌转入具有不同 TAN 1057 A、B 浓度的新培养瓶中并再次孵育。将该方法重复几天, 逐步筛选对 TAN 1057 A、B 具有增加的抗性的细菌。具有高度抗性的 *S. aureus* 133 的 MIC > 100 µg/ml (初始 MIC: < 0.1 µg/ml)。由该选择系列得到的 MIC 值 < 0.1、0.8、25、100 和 > 100 µg/ml 的细菌用于进行试验。因此可以确定对 TAN 1057 A、B-抗性细胞具有抗菌活性的 TAN 1057 A、B 衍生物。

毒理学研究

方法描述

用真核细胞培养物进行示例化合物的相容性试验。肝细胞(HepG2)和鼠巨噬细胞(J774.A1)用作器官特异性毒性的指示剂。鼠巨噬细胞系用作毒性作用的特别敏感的指示剂。所试验的所有衍生物的毒性均显示低于 TAN 1057 A、B 的毒性。

用 HepG2 细胞进行试验:

在用示例化合物进行处理之后,测定人 HepG2 肝细胞的活力和功能。在各种情况下,将 $2 \times 10^4 - 1 \times 10^5$ 个细胞在含有 10% 加热灭活胎牛血清(Gibco)的 RPMI 1640 (Whittacker)中、于 37℃ 孵育 40 - 48 小时。200μl 体积培养物中含有浓度为 10、2 和 0.4μg/ml 的试验物质。

在加入 20μl Alamar 蓝(Biosource, Art. No. DAL 1100)之后,通过测量荧光(激发: 544 nm, 发射: 590 nm),测定活力。

通过测定经处理的 apo B100 和 α2-巨球蛋白的分泌,测定 HepG2 细胞的功能。至结束时,在孵育 40 - 48 小时后,通过 ELISA 测定培养上清液中的蛋白含量。用兔 ahLDL (1 mg/ml) 结合 apo B100,并用过氧化物酶共轭的单克隆抗体(ahLDL-POD)进行定量,其中加有底物 TMB/H₂O₂。测量 450 nm 处的光密度。

为了测定 α2-巨球蛋白,使用得自 Biodesign (Art. No. H 45205M) 的 ELISA-系统。同样使用 TMB/H₂O₂ 底物进行定量,并测量 450 nm 处的光密度。

用 J774.A1 细胞进行试验:

在各种情况下,将 1.2×10^4 个细胞在 37℃ 孵育 24 小时。加入不同浓度的试验物质,并将所有细胞再孵育 72 小时。然后用 50μl 中性红溶液(Sigma, No. N 2889)处理细胞 2 小时,用 PBS 基质洗涤,并用乙醇/冰醋酸混合物使其变性。

在 Elisa 读数器中、于 540nm 和 630nm 对培养物进行测定。外推 IC₅₀ 值,该值表明了与未经处理的对照细胞相比,细胞的活力在何浓度降至 50%,这是通过中性红的摄取进行测定的。

结果:

将细胞在 30℃ 培养 18-24 小时。在各种情况下, 将没有可见细菌生长的物质最低浓度定义为 MIC.

实施例	在FCS中的MIC (S.aureus; $\mu\text{g/ml}$)
1	0.2
2	50
3	100
4	0.4
5	0.1
6	0.8
7	0.8
8	1.6
9	1.6
10	3.2
11	3.2
12	6.3
13	12.5
14	12.5
15	100
16	100
17	6.3
18	12.5
比较实施例	
TAN 1057 A, B (两种差向异构体的1:1混合物)	0.1

用对 TAN 1057 A、B 具有中和高抗性的 S. aureus 133 分离菌进行试验, 与本发明衍生物进行比较。在显示对 TAN 1057 A、B 具有中度抗性 (TAN 1057 A、B 的 MIC = $0.8\mu\text{g/ml}$) 的分离菌的 MIC 试验中, 实施例 4 显示出更好的抗菌活性 (实施例 4 的 MIC = $0.2\mu\text{g/ml}$)。

体内抗菌活性试验

用在 5%粘蛋白中的 1×10^6 个 *S. aureus* 133 菌感染小鼠（腹膜内），并在感染后 30 分钟，静脉内注射试验物质进行治疗。未经治疗的所有感染动物均死亡。TAN 1057 A、B 和实施例 4 化合物在所有存活 5 存活的感染动物中的治疗剂量(=ED₁₀₀)均为 1 mg/kg。

达到最高试验浓度的实施例 1 和 2 化合物在活力和功能试验中未显示出抑制作用 (IC₅₀ > 10μg/ml)。在α2-巨球蛋白分析中，检测到 TAN 1057 A、B 的抑制作用 (IC₅₀ 7μg/ml)。

在用 J774.A1 细胞中进行的中性红活力试验中，测得 TAN 1057 A、B 的 IC₅₀ 值为 0.25μg/ml。进行试验的本发明所有的 TAN 1057 衍生物均显示较高的 IC₅₀ 值，这表明这些化合物在某些情况下具有明显更好的相容性。

IC₅₀ 值列于下表中：

实施例	IC ₅₀ 值
TAN 1057 A,B (两种差向异构体的1:1混合物)	0.25
1	3
2	6
3	40
4	25
5	6
6	5.5
7	50
8	1.8

TAN 1057 A、B 和实施例 4 化合物的急性毒性

通过测定 50%接收治疗小鼠的存活剂量(=LD₅₀)，测定物质的急性毒性。经腹膜注射试验物质后，TAN 1057 A、B 的 LD₅₀ 值为 100 mg/kg。实施例 4 化合物的 LD₅₀ 值>400 mg/kg。

该结果反映出本发明化合物具有明显较低的毒性。然而，如上所述，TAN 1057 A、B 与实施例 4 化合物的体内治疗活性是相差无几的。本发明的通式(I)化合物具有广谱抗菌作用，特别是抗革兰氏阳性

菌和某些革兰氏阴性菌，还可以抗棒状杆菌。由于这些性质，它们可以在人用和兽用药物中作为化疗活性化合物。

因此，可以控制革兰氏阳性菌（对葡萄球菌、包括抗 methicillin 的金黄色葡萄球菌具有特别好的作用）、革兰氏阴性菌（例如粘膜炎莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)）和棒状杆菌，以及预防、改善和/或治愈由这些致病菌引起的疾病。

这些物质尤其适用于人用和兽用药物中用于对由这些致病菌引起的局部和全身感染的预防和化疗的。

本发明包括药物组合物，其中除了无毒惰性可药用载体或赋形剂之外，含有一种或多种本发明的化合物，或者该组合物由一种或多种本发明活性化合物组成，以及这些组合物的制备方法。

任选地，活性化合物还可以是在上述一种或多种载体中的微胶囊的形式。

在上述药物组合物中，治疗活性化合物的浓度优选为占混合物总重量的约 0.1 - 99.5%，更优选约 0.5 - 95%。

除了本发明化合物之外，上述药物组合物还可以含有其他药物活性化合物。

通常发现，无论是人用或是兽用药物，以约 0.5 至约 500、优选 5 至 100mg/kg 体重/24 小时的总量施用本发明活性化合物对于获得所需的结果是有利的，任选地，多数情况下单次给药。单次给药优选含有约 1 至约 80、特别是 3 - 30mg/kg 体重的本发明活性化合物。

为了拓宽活性谱和达到增加的活性，还可以将本发明化合物与其他抗菌素联合使用。

25 实施例

缩写：

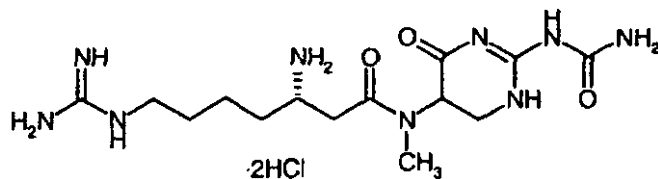
DMF N,N-二甲基甲酰胺

HATU 六氟磷酸 [O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基uronium]

30 PE 石油醚（特殊的汽油，沸点 40-80℃）

THF 四氢呋喃

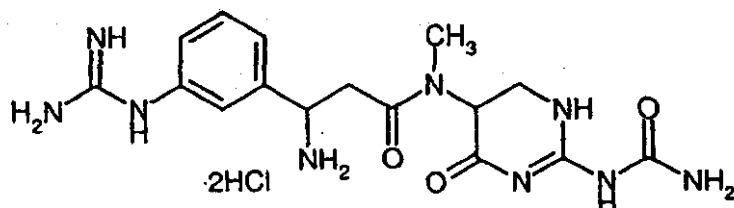
实施例 1



(3' S, 5R, S)-5-[N-甲基-N-(3'-氨基-7'-胍基庚酰基)氨基]-5,6-二
5 氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮-二盐酸盐

将 40 mg (0.216 mmol) (5R, S)-3,4,5,6-四氢-5-甲基氨基-2-
脲基嘧啶-4-酮、131 mg (0.261 mmol) (3S)-3-苄氧羰基氨基-7-[二
-(N-苄氧羰基)胍基]庚酸、80 mg (0.432 mmol) 六氟磷酸 O-(7-氮杂
苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基uronium (HATU) 和 53 mg (0.432
10 mmol) 二异丙基乙胺在 5 ml DMF 中的溶液在 23℃ 搅拌 16 小时。然后
减压除去溶剂。残余物与 2M 盐酸一起搅拌。从残余物中倾析出水相。
将残余物溶解在二氯甲烷中。有机相用 2 M 盐酸萃取两次，用硫酸钠
干燥并减压浓缩。由此得到 155 mg (93%) 偶合产物，为白色固体 [MS
(ESI): 772 (M+H)⁺]。将该固体溶解在 30 ml 甲醇中。所得溶液与 65
15 mg (0.369 mmol) 氯化钯(II) 混合，并在氢气氛 (大气压) 下搅拌 4
小时。将溶液过滤并减压浓缩。所得残余物与乙醚一起搅拌并过滤。
由此得到米色固体标题化合物 (80 mg, 93%)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD):
1.54 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.76 (dd, 1H), 2.98
(td, 1H), 3.17 + 3.36 (s, 3H), 3.21 (dd, 2H), 3.59 (m, 1H),
20 3.89 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.16 (m, 1H)。MS (ESI) 370 (M+H)⁺。

实施例 2



25 (3' RS, 5RS)-5-N-甲基-N-(3'-氨基-3'-(3-胍基苯基)丙酰基)氨基-
5,6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮-二盐酸盐

(化合物 D 至 I 参考反应方案 1)

将 79.5 g (0.378 mol) D、3-氨基-3-(3-硝基苯基)丙酸在 2 升甲醇中的溶液与 200 ml 浓硫酸混合。使该溶液在沸点加热 1 小时。减压除去大部分甲醇，并将残余物倒入冰水中。用碳酸钠将 pH 调至 8。水相用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压除去溶剂，得到酯 E，即 3-氨基-3-(3-硝基苯基)丙酸甲酯 (52.8 g, 62%)，为白色固体。将 10 g (44.6 mmol) E 溶解在 20 ml DMF 中。所得溶液与 12.3 g (88.2 mmol) 碳酸钾混合，并滴加 15.2 g (88.2 mmol) 氯甲酸苄酯。该混合物在 23℃ 搅拌 2 小时，用 200 ml 甲苯稀释，并用水洗涤 3 次，有机相用硫酸钠干燥并减压浓缩，得到无色油状的 3-苄氧羰基氨基-3-(3-硝基苯基)丙酸甲酯 (12.6 g, 79%)。MS (DCI/NH₃): 376 (M+NH₄)⁺。

在 23℃，将 4 g (11.1 mmol) 化合物 F、3-苄氧羰基氨基-3-(3-硝基苯基)丙酸甲酯在 20 ml 乙醇中的溶液滴加至 12.6 g (55.8 mmol) 二水合氯化锡(II)溶液中。在 80℃ 浴温搅拌该混合物 30 分钟，然后减压除去大部分乙醇。残余物在水和乙酸乙酯之间分配。通过加入碳酸氢钠将水相的 pH 值调节至 8。该混合物经 5 cm 的硅藻土层过滤，用乙酸乙酯洗涤。分离水相，然后用乙酸乙酯萃取水相 3 次。有机相用硫酸钠干燥。减压除去溶剂，得到 3.8 g 无色油 G，即 3-苄氧羰基氨基-3-(3-氨基苯基)丙酸甲酯，其中仍然含有锡盐。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 2.87 (dd, 2H), 3.61 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.60 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 7.35 (m, 5H)。MS (DCI/NH₃): 346 (M+NH₄)⁺。

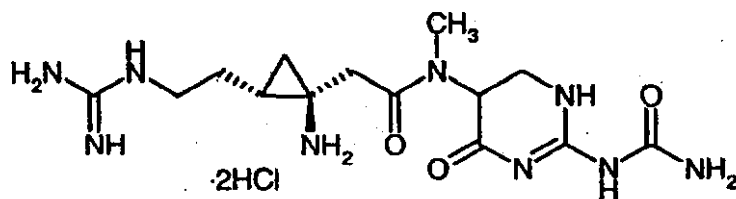
将 0.92 g (2.8 mmol) G、3-苄氧羰基氨基-3-(3-氨基苯基)-丙酸甲酯和 1.0 g (2.8 mmol) 二(苄氧羰基)-S-甲基硫脲在 10 ml DMF 中的溶液与 1.56 ml (11.2 mmol) 三乙胺和 0.83 g (3.1 mmol) 氯化汞(II)混合。在 23℃ 搅拌该混合物 1 小时，用 100 ml 乙酸乙酯稀释，经 5 cm 硅藻土层过滤。有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，并用硫酸钠干燥，减压除去挥发性成分。残余物经硅胶色谱纯化(二氯甲烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1)。得到 1.5 g (84%) H，即 3-苄氧羰基氨基-3-[3-(N,N'-二苄氧羰基胍基)苯基]-丙酸甲酯，为白色固体。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 2.86 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 5.17 (m, 7H), 7.09 (d, 1H), 7.35 (m, 17H), 7.65 (d, 2H), 10.26 (s, br, 1H),

11.90 (s, br, 1H). MS (ESI): 639 (M+H)⁺.

将 500 mg (0.78 mmol) 化合物 H、苄氧羰基氨基-3-[3-(N,N'-二苄氧羰基胍基)苯基]丙酸甲酯在 7 ml THF 和 3.5 ml 水中的溶液与 66 mg (1.56 mmol) 氢氧化锂一水合物混合。该混合物在沸点加热 16 小时，然后减压除去溶剂。残余物在水和乙酸乙酯之间分配。分离各相，然后用浓盐酸将水相的 pH 调节至 1。水相用乙酸乙酯萃取两次，有机相用硫酸钠干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化(二氯甲烷/乙酸乙酯梯度洗脱)。得到 3-(苄氧羰基氨基)-3-[3-(N-苄氧羰基胍基)苯基]-丙酸 (I) (270 mg, 70%)，为无色油。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 2.78 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.11 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.37 (m, 14H). MS (ESI): 491 (M+H)⁺.

在 23℃，将 20 mg (0.108 mmol) (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-甲基氨基-2-脲基嘧啶-4-酮、53 mg (0.108 mmol) 酸 I、40 mg (0.216 mmol) 六氟磷酸 O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基uronium(HATU)和 26 mg (0.216 mmol) 二异丙基乙胺在 5 ml DMF 中的溶液搅拌 16 小时。减压除去溶剂。残余物与 2 M 盐酸一起搅拌。从残余物中倾析出水相。将残余物溶解在二氯甲烷中。有机相用 2 M 盐酸萃取两次，用硫酸钠干燥，并减压浓缩。得到 70 mg (98%) 偶合产物，为白色固体[MS (ESI): 658 (M+H)⁺]。将该产物溶解在 10 ml 甲醇中。所得溶液与 38 mg (0.213 mmol) 氯化钨(II)混合并在氢气氛(大气压)下搅拌 4 小时。将该溶液过滤并减压浓缩。残余物与乙醚一起研制。倾析出醚，并将残余物减压干燥，得到标题化合物，为无色油 (28 mg, 57%)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 2.81-3.34 (m, 7H), 3.86 + 3.99 (m, 1H), 4.77 + 5.16 (m, 1H), 7.35-7.62 (m, 4H). MS (ESI) 390 (M+H)⁺.

实施例 3



5-[N-甲基-N-2'-[1-氨基-2-(2-胍基乙基)环丙基]乙酰氨基]-5, 6-

二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮-二盐酸盐

按照上述反应方案 2 进行反应，并且化合物是指反应方案 2 的 J 至 S。

在 0℃ 和搅拌下，向即用即制的 34.0 g 钠 (1.48 mol, 8 当量) 在
 5 250 ml 甲醇中的溶液中缓缓滴加 62.9 g (185 mmol) J，即 2-(2-
 苄氧基乙基)-1-氯-1-(1, 2, 2-三氯乙烯基)环丙烷在 50 ml 无水甲醇
 中的溶液，然后将该混合物加热回流 2 天。冷却至室温后，将该混合
 物与 700 ml 水混合并用乙醚萃取。减压浓缩合并的有机相，并将残
 余物溶解在 300 ml 甲醇中。加入 25 ml 10% 盐酸，并搅拌反应混合
 10 物 45 分钟。然后将该混合物与 300 ml 饱和碳酸氢钠溶液混合，用乙
 醚萃取。乙醚提取液用氯化钙干燥。减压除去溶剂，得到深棕色油。
 经 300 g 硅胶过滤 (PE : 乙醚 10 : 1)，得到 24.4 g (47%) K，即
 [2-(2-苄氧基乙基)环亚丙基]氯乙酸甲酯，为淡黄色液体，是两种非
 对映体的 1 : 1.6 混合物。- ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , 还有 DEPT),
 15 异构体 A: δ = 11.6 (-), 20.3 (+), 31.6 (-), 52.8 (+), 68.8 (-),
 72.9 (-), 115.3 (C_q), 127.49 (+), 127.53 (+), 128.3 (+), 138.3
 (C_q), 143.8 (C_q), 162.4 (C_q)。- 异构体 B: δ = 15.6 (-), 16.1
 (+), 31.5 (-), 52.8 (+), 69.3 (-), 73.0 (-), 114.6 (C_q), 127.49
 (+), 127.53 (+), 128.3 (+), 143.3 (C_q), 162.7 (C_q)。MS (70
 20 eV), m/z (%): 280 (<1) [M^+], 245 (1) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 189 (2) [$\text{M}^+ -$
 CH_2Ph], 91 (100) [CH_2Ph^+]。- $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$ (280.8): 计算值 C 64.17,
 H 6.10; 实测值 C 63.24, H 5.97。

将 11.98 g (42.7 mmol) K，即 [2-(2-苄氧基乙基)环亚丙基]氯
 乙酸甲酯在 100 ml 无水甲醇中的溶液与 8.42 g (42.7 mmol) 无水 N,N-
 25 二苄基胺缓缓混合。在室温搅拌该溶液 16 小时，然后减压浓缩。经
 300 g 硅胶柱色谱纯化 (PE : 乙醚 9 : 1)，得到 15.71 g (77%) L，
 即 (E)-2-[2-(苄氧基乙基)-1-(N,N-二苄基氨基)环丙基]-2-氯乙酸
 甲酯 (淡黄色油)，为两种非对映体的 1 : 1.6 混合物。- ^{13}C -NMR (62.9
 MHz, CDCl_3 , 还有 DEPT), 异构体 A: δ = 23.6 (-), 29.2 (+), 29.4
 30 (-), 51.1 (C_q), 52.8 (+), 56.6 (-), 62.1 (+), 69.8 (-), 72.8
 (-), 126.5 (+), 126.6 (+), 127.6 (+), 128.3 (+), 128.7 (+),
 128.8 (+), 138.4 (C_q), 139.7 (C_q), 169.1 (C_q)。- 异构体 B:

$\delta = 23.2 (-), 26.0 (+), 29.5 (-), 50.4 (C_{\#}), 52.9 (+), 56.6 (-), 64.3 (+), 69.8 (-), 72.9 (-), 126.5 (+), 126.6 (+), 127.6 (+), 128.3 (+), 128.7 (+), 128.8 (+), 138.4 (C_{\#}), 139.0 (C_{\#}), 169.5 (C_{\#})$. MS (70 eV), m/z (%): 442 (<1) $[M^+ - Cl]$, 386 (<1) $[M^+ - CH_2Ph]$, 91 (100) $[CH_2Ph^+]$. - $C_{29}H_{32}ClNO_3$ (478.0): 计算值 C 72.87, H 6.75; 实测值 C 72.53, H 6.84.

向高压釜中加入 100 ml 甲醇和约 2.00 g 披钼活性炭(10%浓度, 50%水), 反复充入氢, 并在 4.5 巴搅拌 30 分钟. 向活性催化剂中加入 8.86 g (18.5 mmol) L, 即 (E)-2-[2-(苄氧基乙基)-1-(N,N-二苄基氨基)环丙基]-2-氯乙酸甲酯在 100 ml 甲醇中的溶液, 并在室温和 4.5 巴压力下搅拌该混合物 7 天. 然后经硅藻土滤出催化剂, 减压浓缩滤液. 将残余物悬浮在 110 ml 饱和碳酸钠溶液中, 在剧烈搅拌下和在冰浴中, 与 4.51 g (1.43 当量) 氯甲酸苄酯混合, 并在同样的温度下搅拌 5 小时. 用乙酸乙酯萃取并用硫酸镁干燥后, 经硅胶柱色谱纯化产物(乙醚). 由此得到 3.73 g (66%) N, 即 (E)-2-[1-氨基-2-(羟乙基)环丙基]乙酸甲酯盐酸盐. - 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.39 (m_c, 1H), 1.00-1.30 (m, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.18 (d, J^2 = 17.3 \text{ Hz}, 1H), 3.02 (d, J^2 = 17.3 \text{ Hz}, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.74 (m_c, 2H), 5.05 (m_c, 2H), 5.92 (s, 1H), 7.31 (m_c, 5H)$. - ^{13}C -NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$, 还有 DEPT): $\delta = 18.0 (-), 24.4 (+), 32.1 (-), 33.6 (C_{\#}), 37.4 (-), 51.5 (+), 61.9 (-), 66.9 (-), 128.0 (+), 128.1 (+), 128.4 (+), 136.0 (C_{\#}), 157.1 (C_{\#}), 172.6 (C_{\#})$. - MS (70 eV), m/z (%): 307 (<1) $[M^+]$, 276 (<1) $[M^+ - OCH_3]$, 172 (8) $[M^+ - OCOCH_2Ph]$, 91 (100) $[CH_2Ph^+]$.

将 1.600 g (5.209 mmol) N, 即 (E)-2-[1-氨基-2-(羟乙基)环丙基]-乙酸甲酯盐酸盐在 40 ml 无水二氯甲烷中的溶液冷却到 $0^\circ C$, 与 1.02 g (2.0 当量) 三乙胺和 1.19 g (2.0 当量) 甲磺酸氯混合, 并在同样的温度下搅拌 2 小时. 减压除去溶剂, 将残余物溶解在 50 ml 乙酸乙酯中, 并用 40 ml $NaHCO_3$ 溶液洗涤. 水相用乙酸乙酯萃取. 有机相用硫酸镁干燥, 并减压除去溶剂, 得到 2.010 g (定量) O, 即 (E)-2-[1-苄氧羰基氨基-2-(羟乙基)环丙基]-乙酸甲酯, 为略带淡黄色的固体. - 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.48 (m_c, 1H), 1.05-1.20$

(m, 2H), 1.65–1.90 (m, 2H), 2.52 (d, 1H), 2.60 (d, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 7.30 (m, 5H). – $C_{17}H_{23}NO_7S$ (385.4): 计算值 C 52.98, H 6.01; 实测值 C 53.08, H 6.00.

- 5 将 2.010 g (5.209 mmol) O, 即 (E)-2-[1-苄氧羰基氨基-2-羟乙基]环丙基]-乙酸甲酯溶解在 10 ml 无水 DMF 中, 与 1.69 g (5.0 当量) 叠氮化钠混合, 并在室温搅拌 4 天. 减压除去溶剂, 然后将残余物与 100 ml 水混合, 并用乙酸乙酯萃取两次, 提取液用硫酸钠干燥并减压除去溶剂. 经硅胶柱色谱纯化 (PE : 乙醚 1 : 1 → DE), 得到 1.540 g (89%) P, 即 (E)-2-[2-(叠氮乙基)-1-(苄氧羰基氨基)环丙基]乙酸甲酯, 为无色油. – 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.48 (m, 1 H), 1.05–1.26 (m, 2H), 1.49 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 2.54 (d, J^2 = 17 Hz, 1 H), 2.69 (d, J^2 = 17 Hz, 1 H), 3.42 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.60 (br. s, 1H), 7.33 (m, 5H). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$, 还有 DEPT): δ = 19.3 (–), 23.2 (+), 29.2 (–), 33.5 (C), 36.6 (–), 50.8 (–), 51.8 (+), 66.5 (–), 128.0 (+), 128.5 (+), 136.2 (C_#), 155.8 (C_#), 172.3 (C_#). – MS (DCI, NH_3). m/z (%): 350 (100) [M^+ + NH_4], 333 (10) [M^+ + H]. – $C_{16}H_{20}N_4O_4$ (332.4): 计算值 C 57.82, H 6.07; 实测值 20 C 57.54, H 5.87.

- 将 1.51 g (4.54 mmol) P, 即 (E)-2-[2-(叠氮乙基)-1-(苄氧羰基氨基)-环丙基]乙酸甲酯在 5 ml THF 中的溶液在室温下与 1.19 g (1.0 当量) 三苯膦和 82 μ l (4.54 mmol) 水混合, 并搅拌 24 小时. 减压除去溶剂. 向残余物中加入 10 ml PE : 乙醚 = 1 : 1 的混合物, 并在超声浴中处理该混合物, 直至三苯膦氧化物沉淀出来. 将后者过滤, 并用总量 100 ml 的溶剂混合物反复洗涤. 减压浓缩滤液, 然后将残余物溶解在 15 ml DMF 中, 并与 1.63 g (1.0 当量) N,N'-二(苄氧羰基)-S-甲基异硫脲、1.23 g (1.0 当量) 氯化汞(II) 和 0.92 g (2.0 当量) 三乙胺混合. 搅拌 2 小时后, 该混合物经硅藻土过滤, 然后用 150 ml 乙醚洗涤. 减压除去溶剂, 然后将残余物溶解在 200 ml 二氯甲烷中, 并用 100 ml 水洗涤. 经硫酸镁干燥后, 产物经硅胶柱色谱纯化(乙醚). 得到 1.82 g (65%) 产物 R, 即 (E)-2-[2-[N,N'-(二苄
- 25
- 30

氧羰基)胍基]乙基-1-(苄氧羰基氨基)环丙基}乙酸甲酯, 为玻璃状的油. - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.48 (m_c , 1H), 1.11 (m_c , 2H), 1.63 (m_c , 2H), 2.52 (d, J^2 = 17.3 Hz, 1 H), 2.74 (d, J^2 = 17.3 Hz, 1 H), 3.40-3.80 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 5.05-5.20 (m, 6H), 5.69 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 8.61 (br. s, 1H), 11.75 (br. s, 1H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 19.2, 23.6, 28.8, 33.2, 36.7, 40.5, 51.6, 66.4, 67.0, 67.9, 127.7-128.6 (9 x C), 134.5, 136.2, 136.7, 153.5, 155.8, 163.6, 172.4. - $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8$ (616.7): 计算值 C 64.27, H 5.88; 实测值 C 64.57, H 6.07.

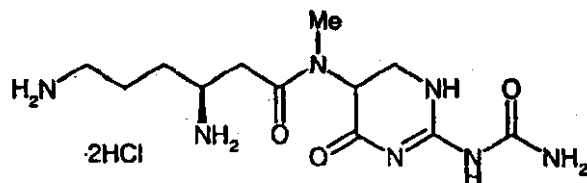
- 10 在室温, 将 300 mg (0.486 mmol) R, 即 (E)-2-{2-[N,N'-(二苄氧羰基)-胍基]乙基-1-(苄氧羰基氨基)环丙基}乙酸甲酯在 6 ml 二噁烷中的溶液与 5 ml 2 N 氢氧化钠水溶液混合. 1 小时后, 该混合物用 50 ml 水稀释, 并用 50 ml 乙酸乙酯萃取. 通过加入 1 M 盐酸和使用 pH 计(玻璃电极), 将该混合物酸化至 pH = 5.4, 并用二氯甲烷萃取.
- 15 分离两部分有机相, 各用 30 ml 饱和碳酸铵溶液洗涤, 然后合并, 并用硫酸镁干燥. 减压除去溶剂, 得到 S, 即 (E)-2-{2-[N,N'-(二苄氧羰基)-胍基]乙基-1-(苄氧羰基氨基)环丙基}乙酸, 为油状. - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.46 (m_c , 1H), 1.09 (m_c , 2H), 1.61 (m_c , 2H), 2.53 (d, J^2 = 17 Hz, 1H), 2.75 (d, J^2 = 17 Hz, 1H), 3.4-3.8 (m, 2H), 5.05-5.20 (m, 6H), 5.83 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 15 H), 8.60 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 11-12 (br. S, 1H). - FAB-MS (甘油-基质), m/z (%): 625 (20) [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 603 (45) [$\text{M}^+ + \text{H}$].
- 20

如实施例 1 所述, 将 (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-甲基氨基-2-脲基嘧啶-4-酮与酸 S, 即 (E)-2-{2-[N,N'-(二苄氧羰基)胍基]乙基-1-(苄氧羰基氨基)-环丙基}乙酸偶合, 然后除去苄氧羰基保护基. 得到非晶形固体状标题化合物(非对映体混合物). - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_2O): 0.88 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 2.81-3.02 (m, 5H), 3.07 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.95 (m, 1 H).

J, 即 2-(2-苄氧基乙基)-1-氯-1-(1, 2, 2-三氯乙烯基)环丙烷按照下述方法制备: M. Es-Sayed, 论文, Universität Hamburg 1992. - M. Kordes, 毕业论文, Universität Göttingen 1996.

30

实施例 4



(3' S, 5R, S)-5-[N-甲基-N-(3', 6'-二氨基己酰基)氨基]-5, 6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮-二盐酸盐

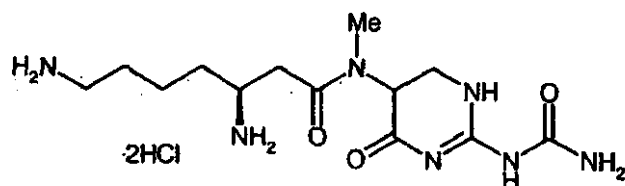
将 1.0 g (2.6 mmol) (3S)-3-苄氧羰基氨基-6-叔丁氧羰基氨基己酸和 5 ml 4 M 氯化氢在二噁烷中的溶液在 23℃ 搅拌 30 分钟。减压除去挥发性成分。由此得到油状残余物，该产物无需纯化即用于下一步反应。

10 将 100 mg 残余物悬浮在 3 ml 二氯甲烷中，加入 34 mg (0.316 mmol) 氯三甲基硅烷。所得溶液在 40℃ 加热 1 小时，然后冷却至 0℃，并依次与 45 mg (0.474 mmol) 氯甲酸苄酯和 80 mg (0.789 mmol) 三乙胺混合。该混合物在 40℃ 加热 1 小时。然后加入 0.7 ml 甲醇。该混合物在 23℃ 搅拌 10 分钟，然后减压除去挥发性成分。将残余物溶解在
15 二氯甲烷中。用 2 M 盐酸洗涤有机相，有机相用硫酸钠干燥，并除去溶剂，残余物用乙醚消化。过滤并减压干燥，得到 100 mg (3S)-3, 6-二-(苄氧羰基氨基)己酸，为白色固体。¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.41 (m, 4H), 2.33 (d, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.33 (m, 5H). MS (DCI/NH₃): 432 (M+NH₄)⁺.

20 按照实施例 1 所述的方法，将 (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-甲基氨基-2-脲基嘧啶-4-酮与 (3S)-3, 6-二-(苄氧羰基氨基)己酸，然后除去苄氧羰基保护基。得到非晶形固体状的标题化合物。¹H-NMR (400 MHz, D₂O): 0.88 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 2.81-3.02 (m, 5H), 3.07 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.95 (m, 1H).

25

实施例 5



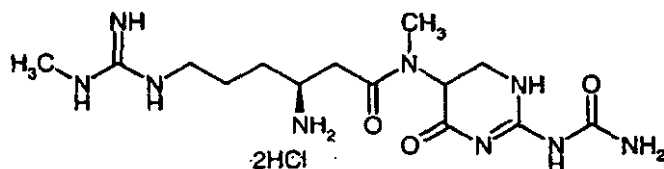
(3' S, 5R, S)-5-[N-甲基-N-(3', 7'-二氨基庚酰基)氨基]-5, 6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮二盐酸盐

按照实施例 1 所述的方法, 将 86 mg (0.47 mmol) of (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-甲氨基-2-脲基嘧啶-4-酮与 200 mg (0.47 mmol) (3S)-3, 7-二(苄氧羰基氨基)庚酸偶合, 然后除去苄氧羰基保护基。

得到白色固体状的标题化合物 (57 mg, 30%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD):

1.55 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.96 (m, 3H), 3.14 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 5.14 (m, 1H).

实施例 6



(3' S, 5R, S)-5-{N-甲基-N-[3'-氨基-6'-(N'-甲基脲基)己酰基]氨基}-5, 6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮二盐酸盐

在室温, 将 450 mg (1.1 mmol) (3S)-6-氨基-3-苄氧羰基己酸 2'-三甲基甲硅烷基乙酯和 400 mg (1.1 mmol) N, N'-二苄氧羰基-N-甲基 S-甲基异硫脲在 10 ml DMF 中的溶液与 0.75 ml (5.37 mmol) 三乙胺和 320 mg (1.2 mmol) 氯化汞(II)混合。在室温搅拌该混合物 17 小时, 滤出沉淀的白色固体, 并减压除去挥发性成分。残余物经硅胶色谱纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯 10:1-3:1)。由此得到 470 mg (62%)

(3S)-3-苄氧羰基-6-[N, N'-二-(苄氧羰基)-N-甲基脲基]己酸 2'-三甲基甲硅烷基乙酯, 为无色油。MS (ESI): 705 (M+H)⁺。将该产物

溶解在 10 ml THF 中, 并在室温与 421 mg (1.3 mmol) 氯化四丁铵三水合物在 20 ml THF 中的溶液混合。在室温搅拌该混合物 2 小时, 并加入 50 ml 乙醚和 20 ml 2 M 盐酸。分离各相, 水相用乙醚萃取。

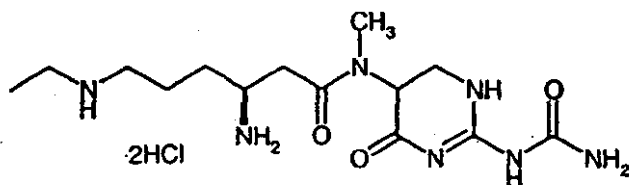
合并的有机相用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得到 250 mg (62%)

- 5 (3S)-3-苄氧羰基-6-[N,N'-二(苄氧羰基)-N-甲基胍基]己酸, 为无色油。MS (ESI): 605 (M+H)⁺。

按照实施例 1 所述方法, 将 76.5 mg (0.41 mmol) (5R,S)-3,4,5,6-四氢-5-甲氧基-2-脲基嘧啶-4-酮与所述酸偶合, 然后除去苄氧羰基保护基, 得到米色固体标题化合物 (180 mg, 99%)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD); 1.70 (m, 4H), 2.72-2.94 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.02 (dt, 1H), 5.15 (m, 1H)。

实施例 7

15



(3'S, 5R, S)-5-[N-甲基-N-[3'-氨基-6'-乙氧基乙酰基]氨基]-5,6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮二盐酸盐

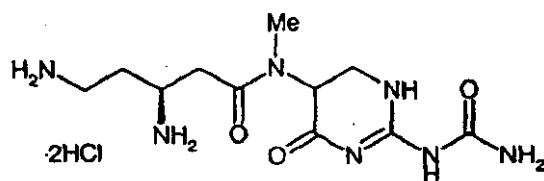
- 将 1000 mg (3.0 mmol) (3S)-6-氨基-3-苄氧羰基氨基己酸甲酯加入 5 ml 1,2-二氯乙烷中, 并在室温与 250 μ l (4.5 mmol) 乙醛和 190 μ l 乙酸混合。该混合物在室温搅拌 30 分钟, 并冷却至 0°C, 加入 1601 mg (7.6 mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠。在室温搅拌该混合物 20 小时, 用 30 ml 二氯甲烷稀释, 并用 1 M 盐酸萃取。用碳酸氢钠溶液调节水相的 pH 至 9, 并用各 30 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸掉溶剂。由此得到 640 mg (66%) (3S)-3-苄氧羰基氨基-6-乙基氨基己酸甲酯, 为无色油。¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 0.97 (t, 3H), 1.37 (m, 4H), 2.42 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 7.35 (m, 6H)。MS (DCI/NH₃): 323 (M+H)⁺。

将所述产物 (630 mg, 1.95 mmol) 溶解在 10 ml 二氯甲烷中, 并在 0℃ 与 300 μ l (2.15 mmol) 三乙胺和 310 μ l (2.15 mmol) 氯甲酸苄酯混合。在室温搅拌该混合物 16 小时, 有机相用水洗涤两次, 并用 Na_2SO_4 干燥, 减压除去溶剂。残余物经硅胶色谱纯化 (乙酸乙酯/环己烷 1:1)。由此得到 515 mg (58%) (3S)-3-苄氧羰基氨基-6-[(苄氧羰基)乙基氨基]己酸甲酯, 为白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 1.02 (t, 3H), 1.40 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 10H). MS (ESI): 457 (M+H) $^+$.

将所述产物 (510 mg, 1.12 mmol) 溶解在 4 ml 二氯甲烷中, 并在室温与 158 mg (1.30 mmol) 三甲基甲硅烷醇钾混合。在室温搅拌该混合物 16 小时, 用 20 ml 二氯甲烷稀释, 并用 1 M 盐酸洗涤, 有机相用 Na_2SO_4 干燥并减压除去挥发性成分。由此得到 463 mg (94%) (3S)-3-苄氧羰基氨基-6-[(苄氧羰基)乙基]氨基己酸, 为白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 1.02 (t, 3H), 1.40 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (m, 10H). MS (ESI): 443 (M+H) $^+$.

按照实施例 1 所述方法, 将 42 mg (0.27 mmol) (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-甲基氨基-2-脲基嘧啶-4-酮与 100 mg (0.27 mmol) 所述酸偶合, 然后除去苄氧羰基保护基。得到白色固体状标题化合物 (60 mg, 64%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): 1.32 (t, 3H), 1.83 (m, 4H), 2.80 (dd, 1H), 2.95-3.18 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.90 (ddd, 1H), 4.03 (dt, 1H), 5.18 (m, 1H). MS (ESI): 342 (M+H) $^+$.

25 实施例 8



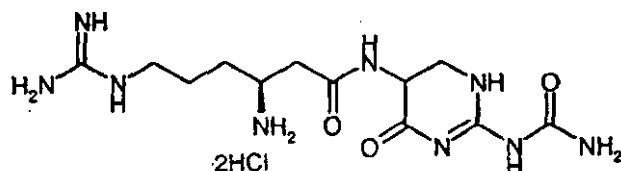
(3' S, 5R, S)-5-[N-甲基-N-(3', 5'-二氨基戊酰基)氨基]-5, 6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮二盐酸盐

按照实施例 1 所述方法, 将 46 mg (0.25 mmol) (5R, S-3, 4, 5, 6-四氢-5-甲基氨基-2-脲基嘧啶-4-酮与 100 mg (0.25 mmol) (3S)-3, 5-二-(苄氧羰基氨基)戊酸偶合, 然后除去苄氧羰基保护基. 得到白色固体状的标题化合物. (25 mg, 27%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD):

5 2.10 (m, 2H), 2.86 (dd, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.10 (dd, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.89 (ddd, 1H), 4.02 (dt, 1H), 5.19 (m, 1H).

实施例 9

10



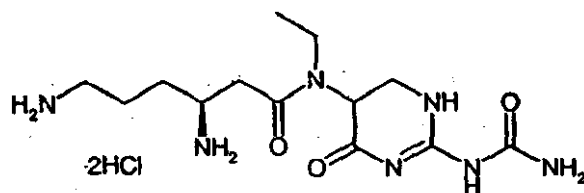
(3' R, 5R, S)-5-[N-(3'-氨基-6'-脲基乙酰基)氨基]-5, 6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮二盐酸盐

按照与公开的合成类似的方法制备标题化合物和所需组分

15 (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-氨基-2-脲基嘧啶-4-酮 (参见 V. V. Sokolov, S. I. Kozhushkov, S. Nikolskaya, V. N. Belov, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 777). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O): 1.45-1.65 (m, 4H), 2.55-2.70 (m, 2H), 3.05-3.13 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 4.87 (dd,

20 1H).

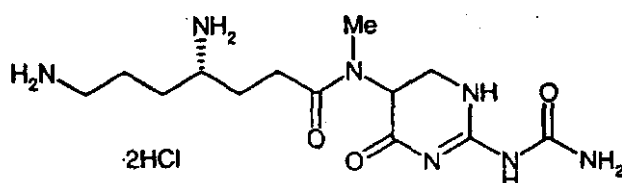
实施例 10



25 (3' S, 5R, S)-5-[N-乙基-N-(3', 6'-二氨基乙酰基)氨基]-5, 6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮二盐酸盐

按照实施例 1 所述方法, 将 120 mg (0.60 mmol) (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-乙基氨基-2-脲基嘧啶-4-酮(与甲基化合物的合成类似: 参见 V.V. Sokolov, S.I. Kozhushkov, S. Nikolskaya, V.N. Belov, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 777) 与 250 mg (0.60 mmol) (3S)-3, 6-二-(苄氧羰基氨基)己酸偶合, 然后除去苄氧羰基保护基。得到非晶形固体状的标题化合物 (115 mg, 48%)。
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.26 (t, 3H), 1.78 (m, 4H), 2.62-2.90 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.62 (m, 1H). MS (ESI): 328 (M+H)⁺.

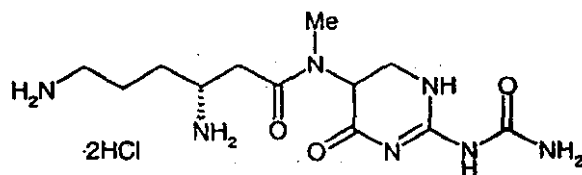
实施例 11



(4' S, 5R, S)-5-[N-甲基-N-(4', 7'-二氨基庚酰基)氨基]-5, 6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮二盐酸盐

按照与文献实例类似的方法 (H.M.M. Bastiaans, A.E. Alewijnse, J.L. van der Baan, H.C.J. Ottenheijm, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7659), 由 (3S)-3, 6-二-(苄氧羰基氨基)己酸(参见实施例 4) 合成 (4S)-4, 7-二-(苄氧羰基氨基)庚酸。按照实施例 1 所述的方法, 将 22 mg (0.12 mmol) (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-甲基氨基-2-脲基嘧啶-4-酮与 50 mg (0.12 mmol) 相应的酸偶合, 然后除去苄氧羰基保护基。得到白色固体状的标题化合物 (25 mg, 52 %). MS (ESI): 328 (M+H)⁺.

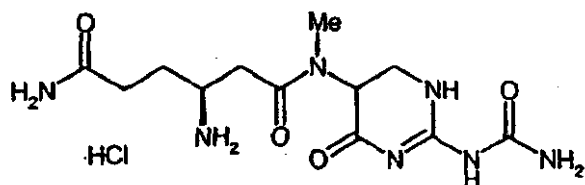
实施例 12



(3' R, 5R, S)-5-[N-乙基-N-(3', 6'-二氨基己酰基)氨基]-5, 6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮二盐酸盐

按照实施例 1 所述的方法, 将 112 mg (0.60 mmol) (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-甲基氨基-2-脲基嘧啶-4-酮与 250 mg (0.60 mmol) (3R)-3, 6-二-(苄氧羰基氨基)己酸偶合, 然后除去苄氧羰基保护基. 得到米色固体标题化合物 (204 mg, 88%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 1.78 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.18 (m, 1H).

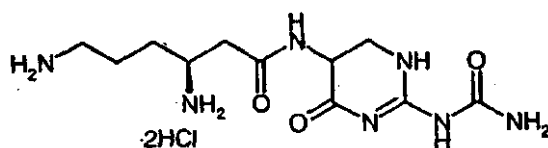
10 实施例 13



(3' R, 5R, S)-5-[N-甲基-N-(3'-氨基-5'-氨基甲酰基-戊酰基)氨基]-5, 6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮二盐酸盐

按照实施例 1 所述的方法, 将 157 mg (0.85 mmol) (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-甲基氨基-2-脲基嘧啶-4-酮与 250 mg (0.85 mmol) (3R)-3-(苄氧羰基氨基)-5-氨基甲酰基戊酸偶合, 然后除去苄氧羰基保护基. 得到米色固体标题化合物 (81 mg, 26%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 1.94 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.78 (ddd, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.15 (m, 1H).

实施例 14



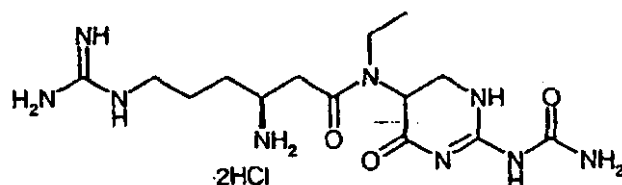
(3' R, 5R, S)-5-[N-(3', 6'-二氨基己酰基)氨基]-5, 6-二氢-2-脲基-

4(1H)-嘧啶酮二盐酸盐

按照实施例 1 所述的方法, 将 62 mg (0.36 mmol) (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-氨基-2-脲基嘧啶-4-酮(参见实施例 10)与 150 mg (0.36 mmol) (3S)-3, 6-二-(苄氧羰基氨基)己酸偶合, 然后除去苄氧羰基保护基, 得到白色固体标题化合物(110 mg, 82%). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): 1.82 (m, 4H), 2.75 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.99 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.02 (m, 1H).

实施例 15

10

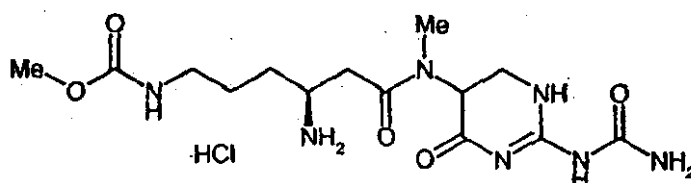


(3' S, 5R, S)-5-[N-乙基-N-(3'-氨基-6'-脲基乙酰基)氨基]-5, 6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮二盐酸盐

按照与公开方法(参见 V.V. Sokolov, S.I. Kozhushkov, S. Nikolskaya, V.N. Belov, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 777)类似的方法合成(5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-乙基氨基-2-脲基嘧啶-4-酮, 并将该物质与(3S)-1-重氨基-3-苄氧羰基-6-[N, N'-二-(苄氧羰基)脲基]己-2-酮反应. 所用原料是 N-乙基-DL-天冬酰胺(Y. Liwschitz, Y. Edlitz-Pfeffermann, Y. Lapidoth, *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 3069). 然后按照实施例 1 所述方法除去苄氧羰基保护基. 得到白色固体标题化合物: 熔点 170-172°C. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_2O): 1.03 (t, 3H), 1.35-1.55 (m, 4H), 2.25-2.45 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.30-3.77 (m, 5H), 4.42 (m, 1H). MS (FAB): 370 (M+H) $^+$.

25

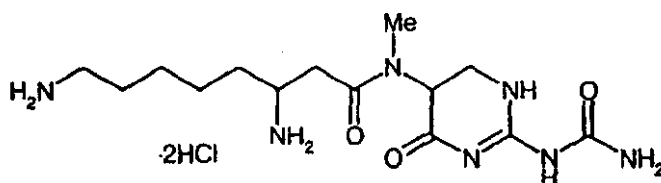
实施例 16



(3' S, 5R, S)-5-[N-甲基-N-(3'-氨基-6'-甲氧羰基氨基己酰基)氨基]-5,6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮盐酸盐

按照实施例 1 所述的方法, 将 104 mg (0.56 mmol) (5R, S)-3,4,5,6-四氢-5-甲基氨基-2-脲基嘧啶-4-酮与 190 mg (0.56 mmol) (3S)-3-苄氧羰基氨基-6-甲氧羰基氨基己酸偶合, 然后除去苄氧羰基保护基. 得到白色固体标题化合物 (30 mg, 13%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.58 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 2.65-3.07 (m, 4H), 3.14 (m, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.18 (m, 1H). MS (ESI): 372 (M+H)⁺.

实施例 17



(3' R, S, 5R, S)-5-[N-甲基-N-(3',8'-二氨基辛酰基)氨基]-5,6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮盐酸盐

将 3.70 g (14.7 mmol) 6-苄氧羰基氨基-1-乙醇 (S. Fernandez, E. Menendez, V. Gotar, *Synthesis* 1991, 713-716) 和 14.9 g (147 mmol) 三乙胺溶解在 50 ml 二氯甲烷中. 将该溶液冷却至 0℃, 并与 7.03 g (44.2 mmol) 三氧化硫/吡啶配合物在 44 ml 二甲基亚砜中混合. 然后将该混合物温热至室温, 并搅拌 25 分钟. 将所得溶液倒入 400 ml 冰水中, 并用乙醚反复萃取. 合并的有机相用 1 M 盐酸洗涤 3 次, 并用水和饱和氯化钠水溶液各洗涤一次, 用硫酸钠干燥, 并减压除去溶剂. 所得无色油 (3.50 g) 溶解在 20 ml THF 中 (溶液 A). 在 0

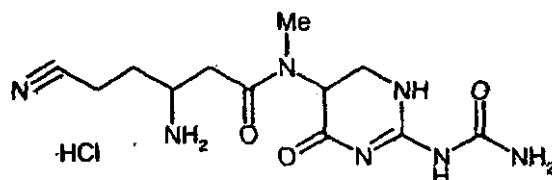
℃, 将 3.54 g (16.9 mmol) 二乙基膦酰乙酸甲酯在 40 ml THF 中与 17 ml 1M (二-三甲基甲硅烷基)氨基钠的 THF 溶液另外混合. 搅拌该混合物 45 分钟, 并在 0℃ 加入溶液 A. 使所得溶液温热至室温, 搅拌 2 小时并减压浓缩. 残余物经硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/环己烷 1:4 - 1:2). 由此得到 1.73 g (34%) (Z)-8-苄氧羰基氨基-2-辛烯甲酸甲酯, 为无色油. ¹H-NMR (200MHz, DMSO): 1.17-1.49 (m, 6H), 2.18 (q, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.66 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.87 (d, 1H); 6.89 (td, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (m, 5H). MS (DCI/NH₃): 323 (M+NH₄)⁺.

- 10 向用氨饱和的 9 ml 乙醇溶液中加入 0.88 g (2.9 mmol) 所得酯. 在封闭的瓶中, 将该混合物在 100℃ (浴温) 加热 6 小时. 冷却至室温后, 减压除去挥发性成分. 将残余物溶解在 15 ml 二氯甲烷中. 将所得溶液冷却至 0℃, 并依次与 0.58 ml (4.2 mmol) 三乙胺和 0.51 ml (3.6 mmol) 氯甲酸苄酯混合. 使该混合物温热至室温并再搅拌 15 小
15 时. 该混合物用 50 ml 二氯甲烷稀释并用 1 M 盐酸洗涤, 有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 并减压除去挥发性成分. 残余物经硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/环己烷 1:3 - 1:2), 得到 194 mg (14%) (3R, S)-3, 8-二(苄氧羰基氨基)辛酸乙酯 [MS (ESI): 471 (M+H)⁺] 和 248 mg (19%) (3R, S)-3, 8-二(苄氧羰基氨基)辛酸甲酯 [MS (ESI): 457 (M+H)⁺], 为无色油状. 将两
20 种产物合并, 溶解在 10 ml 二氯甲烷中, 并与 280 mg (1.9 mmol) 三甲基甲硅烷醇钾混合. 该混合物在室温搅拌 1 小时, 再加入 100 mg 三甲基甲硅烷醇钾并继续搅拌 1 小时. 该混合物用 20 ml 二氯甲烷稀释, 有机相用 2 M 盐酸洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并减压除去溶剂. 由此得到 393 mg (93%) (3R, S)-3, 8-二(苄氧羰基氨基)辛酸, 为白色固体.
25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 1.21 (m, 4H), 1.38 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.77 (m, 1H), 5.01 (s, 4H), 7.14 (m, 1H), 7.35 (m, 10H), 12.08 (s, 1H).

按照实施例 1 所述方法, 将 200 mg (0.45 mmol) 所制备的酸与 84 mg (0.45 mmol) (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-甲基氨基-2-脲基嘧啶
30 -4-酮偶合, 然后除去苄氧羰基保护基. 得到白色固体标题化合物 (175 mg, 94%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.47 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.94 (m, 3H), 3.15 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.90

(m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.18 (m, 1H). MS (ESI): 342 (M+H)⁺.

实施例 18



(3' R, S, 5R, S)-5-[N-甲基-N-(3'-氨基-5'-氧基戊酰基)氨基]-5,6-二氢-2-脲基-4(1H)-嘧啶酮盐酸盐

将 1.00 g (10.1 mmol) 3-氟基丙酸钠盐在 50 ml 二氯甲烷中的溶液用 30 ml 1M 盐酸萃取。有机相用硫酸镁干燥，并用旋转蒸发器蒸馏掉溶剂。真空除去粗产物 3-氟基丙酸中的溶剂。

将残余物溶解在 15 ml THF 中，并在 0℃ 与 1.96 g (12.1 mmol) N,N-羰基二咪唑分批混合。该混合物在室温搅拌 1 小时（溶液 A）。

在第二个反应瓶中，将 960 mg (10.1 mmol) 氯化镁和 2.75 g (15.1 mmol) 丙二酸乙酯钾盐在 25 ml THF 中的溶液于 50℃ 加热 4 小时。使该混合物冷却至室温，然后滴加预先制备的溶液 A 并与之混合。将该混合物在室温搅拌过夜。

用旋转蒸发器蒸掉溶剂，并将残余物溶解在 20 ml 水和 50 ml 二氯甲烷中。有机相经硅藻土过滤，并用硫酸钠干燥。残余物经闪式柱纯化（硅胶，流动相环己烷/乙酸乙酯从 10:1 增加极性至 1:1）。由此得到 617 mg (36%) 5-氟基-3-氧代戊酸乙酯。¹H-NMR (300 MHz, DMSO) 1.19 (t, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.10 (q, 2H). MS (EI): 169 (M)⁺.

将 3.80 g (22.4 mmol) 5-氟基-3-氧代戊酸乙酯溶解在 5 ml 饱和乙醇氨溶液中，并在室温搅拌 24 小时。用旋转蒸发器蒸掉挥发性成分，得到 3.60 g (95%) 3-氨基-5-氟基-2-戊烯酸乙酯。¹H-NMR (300 MHz, DMSO) 1.16 (t, 3H), 2.37 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.41 (s, 1H), 6.96 (s, 宽, 1H), 7.69 (s, 宽, 1H). MS (DCI/NH₃): 169 (M+H)⁺, 186 (M+NH₄)⁺, 337 (2M+H)⁺.

在 0℃，向 56.0 mg (892 μmol) 氟基硼氢化钠在 1 ml 无水甲醇

中的溶液中滴加 50.0 mg (297 μmol) 3-氨基-5-氟基-2-戊烯酸乙酯在 1 ml 甲醇中的溶液。将该混合物与 6 滴冰醋酸混合，移去冷浴，并在室温搅拌 2 小时。

将该混合物与 1 ml 饱和碳酸氢钠溶液混合，并用旋转蒸发器浓缩。水相用各 5 ml 二氯甲烷萃取两次。有机相用硫酸钠干燥，并用旋转蒸发器蒸出溶剂。得到 39.9 mg (79%) 所需的 3-氨基-5-氟基戊酸乙酯。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) 1.19 (t, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H), 2.40 (dd, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.00 (m, 1H), 4.08 (q, 2H). MS (DCI/ NH_3): 171 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

在室温下向 470 mg (2.76 mmol) 的 3-氨基-5-氟基戊酸乙酯和 458 mg (3.31 mmol) 的碳酸钾在 10 ml 二噁烷/水 (1:1) 中的溶液中滴加 723 mg (3.31 mmol) BOC 酐在 0.5 ml 二噁烷中的溶液。用旋转蒸发器蒸掉挥发性成分，并用各 5 ml 二氯甲烷萃取残余物两次。有机相用硫酸钠干燥，并用旋转蒸发器蒸掉溶剂。粗产物经闪式柱纯化(硅胶，流动相：环己烷/乙酸乙酯从 20:1 增加极性至 1:1)。由此得到 505 mg (68%) 3-[(叔丁氧羰基)氨基]-5-氟基戊酸乙酯。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) 1.19 (t, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.70 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 6.80 (m, 1H). MS (DCI/ NH_3): 288 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

将 213 mg (1.66 mmol) 三甲基甲硅烷醇钾加入 300 mg (1.11 mmol) 3-[(叔丁氧羰基)氨基]-5-氟基戊酸乙酯在 1 ml 二氯甲烷中的溶液中，并在室温搅拌该混合物。2 小时后，再加入 213 mg 三甲基甲硅烷醇钾，并搅拌该混合物 30 分钟。

将该混合物与 1 ml 饱和氯化铵溶液混合，并用 2 ml 二氯甲烷萃取。水相用 1M 盐酸调节至 pH 1，并用各 3 ml 二氯甲烷萃取两次。合并的有机相用硫酸钠干燥，并用旋转蒸发器除去溶剂。由此得到 177 mg (66%) 所需的 3-[(叔丁氧羰基)氨基]-5-氟基戊酸。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO) 1.38 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 12.20 (s, 宽, 1H). MS (DCI/ NH_3): 260 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

按照实施例 1 所述方法，将 15 mg (82 μmol) 3-[(叔丁氧羰基)氨基]-5-氟基戊酸与 (5R, S)-3, 4, 5, 6-四氢-5-甲基氨基-2-脲基嘧啶

- 4-酮偶合。产率 32%。除去 BOC 保护基，将粗产物溶解在 1 ml 4M HCl 的二噁烷溶液中，并在室温搅拌 30 分钟。用旋转蒸发器蒸掉所有挥发性成分。将残余物溶解在甲醇中，滴加丙酮并混合，直至形成沉淀。倾析出上清液，并在油泵抽真空下除去残留的溶剂，得到白色固体。
- 5 由此得到 2.1 mg (28%) 标题化合物。MS (DCI): 311 (M+H)⁺。