



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

05-3061

54. **TÍTULO**

Macrociclos de Amida Antibacterianos

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

Bayer Healthcare AG

DOMICILIO

74. **APODERADO**

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 85883861 00000000

Folios: 348 sión

Fecha (AMD): 2005-01-17 16:56:34

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.		
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER HEALTHCARE AG sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania Dirección: D-51368 Leverkusen, República Federal de Alemania Domicilio: Leverkusen, República Federal de Alemania	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: <u>clientes@camyp.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Thomas LAMPE Karolingerstr 93, 40223 Düsseldorf, República Federal de Alemania 3. Dieter BEYER Ottostr. 27, 42289 Wuppertal, República Federal de Alemania 5. Rainer ENDERMANN In den Birken 152a, 42113 Wuppertal, República Federal de Alemania 7. Hein-Peter KROLL Pahlkestr. 98, 42115 Wuppertal, República Federal de Alemania 2. Isabelle ADELTE Am Botanischen Garten 5, 40225 Düsseldorf, República Federal de Alemania 4. Nina BRUNNER Steinhausenstr. 19, 45147 Essen, República Federal de Alemania 6. Kerstin EHLERT Auf den Pöthen 51, 42553 Velbert, República Federal de Alemania 8. Franz VON NUSSBAUM Friedenstr. 75, 40219 Düsseldorf, República Federal de Alemania	

9. Siegfried RADDATZ Jakob-Böhme-Str. 21, 51085 Köln, República Federal de Alemania	10. Joachim RUDOLPH 308 North River Street, Gulford, Connecticut 06437, Estados Unidos de América
11. Guido SCHIFFER Neuer Triebel 91, 42111 Wuppertal, República Federal de Alemania	12. Andreas SCHUMACHER Am Neubrunnen 15, 79588 Efringen-Kirchen República Federal de Alemania
13. Yolanda CANCHO-GRANDE Lindenstr. 28, 40723 Hilden, República Federal de Alemania	14. Martin MICHELS Nibelungenstr. 65, 42653 Solingen, República Federal de Alemania
15. Stefan WEIGAND Rückertweg 35, 42115 Wuppertal, República Federal de Alemania	

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/06078 Fecha: 10 de junio de 2003

Publicación Internacional No. WO 03/106480 A1 Fecha: 24 de diciembre de 2003

6 Título (54) **MACROCICLOS DE AMIDA ANTIBACTERIANOS**

7 Clasificación Internacional (51) C07K 5/00

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>DE</u>	<u>17 de junio de 2002</u>	<u>102 26 921.1</u>

9 Comprobante de pago No.: 05 - 106 Fecha: 03 de enero de 2005

10 Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.

☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ Poderes, si fuere el caso.

☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒ Declaraciones. De acuerdo con las Reglas 4.19 ítem ii y 51bis.1, párrafo a ítem ii, del PCT, sobre la autorización de la compañía solicitante para solicitar y recibir una patente, como empleador de los inventores de la misma.

☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

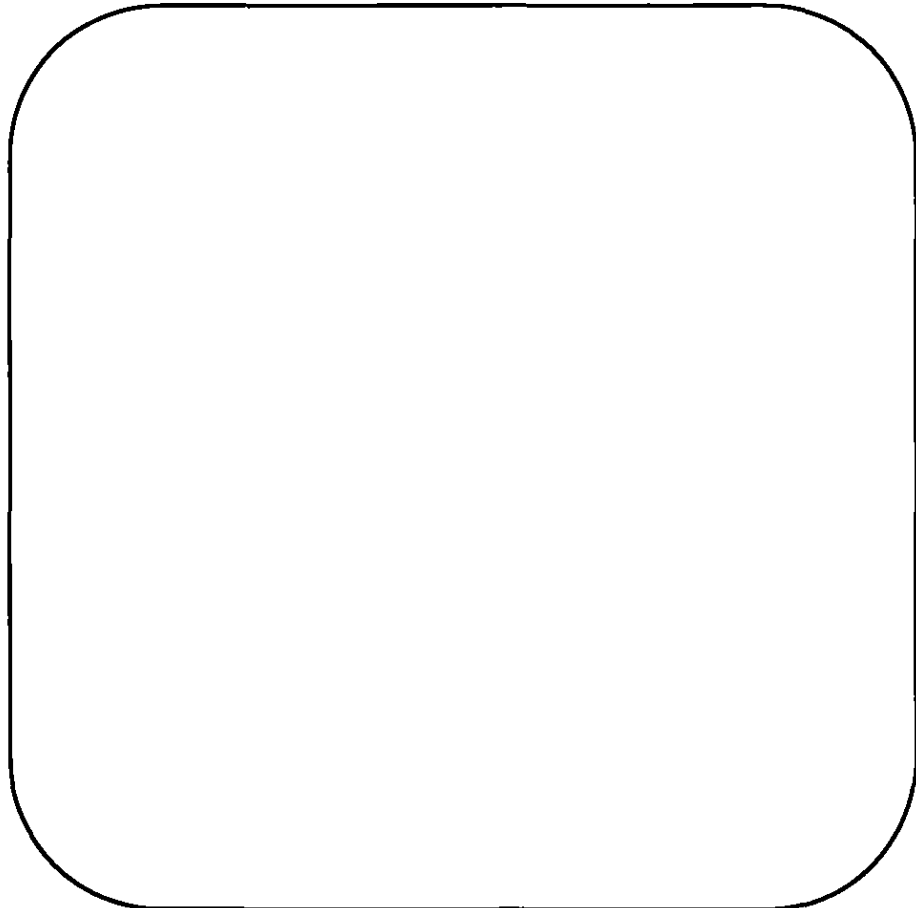
☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Traducción de las declaraciones contenidas en la solicitud PCT, con relación a la autorización del solicitante a solicitar y obtener una patente como empleador de los inventores.
Forma PCT/IB/306 que notifica el cambio de solicitante de la compañía Bayer Aktiengesellschaft a Bayer HealthCare AG.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

110633
11348

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of
51368 Leverkusen, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time as it may be proved that the

In addition, we grant a Power-of-Attorney in favor of the above named attorneys at law to enable them to obtain the

5

ancia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos
as para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o
as, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los
anales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes
untos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y
diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas,
defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales,
enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de
origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,
cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor,
oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,
nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles,
penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con
estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

protection of my (our) industrial property and against the unfair
competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys
to represent me (us) before any authorities or persons, with or
without jurisdiction, specially those administrative, administrative
contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility
models and industrial designs; the registration of trademarks,
collective, defensive and service marks, slogans, commercial names,
trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations
of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile,
voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the
above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the
consumer, oppositions or observations, administrative or Court
cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action
for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general
the civil, penal, and administrative suits relating to those rights;
actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that
in all the above matters they may substitute this Power of Attorney,
compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel,
receive, resign, and ratify acts done by representatives without a
power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11. February 2004

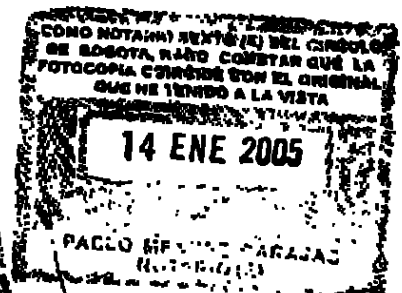
en/in Leverkusen

por/by _____

Firma

Signature

ppa Dr. Wolfgang Ehrenstein



RTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario Público Certifica: Que la firma que antecede de _____
 es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
 de _____
 de la compañía _____
 sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
 las leyes de _____
 que la dirección de dicha compañía es _____
 y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
 documentos respectivos y de todo ello da fe.
 Dado y firmado en _____

El

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature
 of _____
 is authentic, that the signatory currently acts in the position of _____
 of the company _____
 a company currently existing and organized under the laws of _____
 that the address is _____
 and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon
 examination of the corresponding documents.
 Given and signed in _____

On _____

El Notario Público - The Notary Public
 (Firma-sello) (Signature-seal)

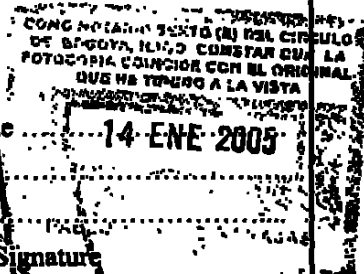
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
 This public document
2. has been signed by _____
3. acting in the capacity of _____
4. bears the seal/stamp of _____

Certified

5. at _____
6. the 14-ENE-2005
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp _____
10. Signature _____



CAVELIER ABOGADOS
 WPP0DE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

N . Secti n 259 of the document register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Wolfgang Ehrenstein

of the following business address:

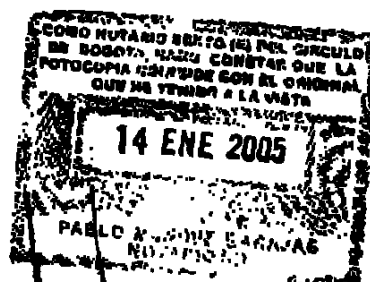
Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me

which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the
typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial
register of the legal court in Köln , is recorded in Section B as (jointly)
authorised representative(s).

I verify that Dr. Wolfgang Ehrenstein involved in this Certification is active and exists
as legal entity.


Notary Public



8

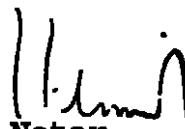
URNr. 259/2004

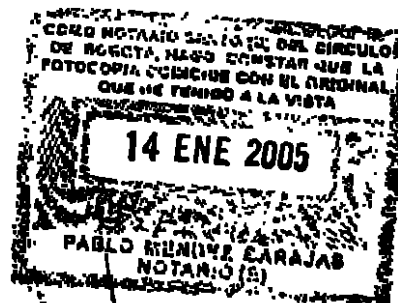
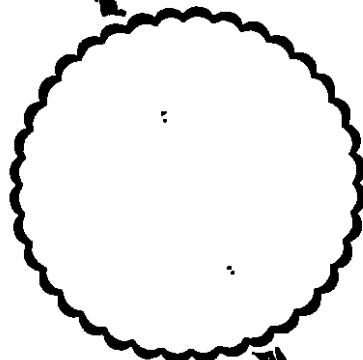
Ich beglaube die vor mir vollzogene Unterschrift von
Herrn Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig in D
5136 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht in das Handelsregister des
Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, daß der Genannte berechtigt
ist, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als
Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 1. Februar 2004


Notar





APOSTILLE

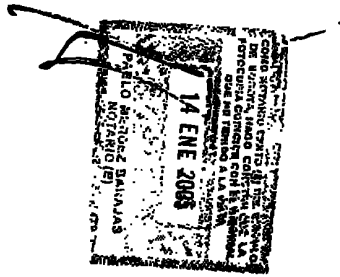
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Dirk Helderhoff
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. Sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Dirk Helderhoff in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln
6. am 04.03.2004
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 667/04
9. Stempel
10. Unterschrift

Carsten
Callebe



Kostenberechnung

Wert: 124,124 Kosten

Geb. 5,150
Umsatzsteuer 5,28
Zus. EUR 39,24

gez. Helderhoff, Notar

9

URNr. 300/2004

Ich beglaube die vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Frank Burkert, geschäftsansässig in D
51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

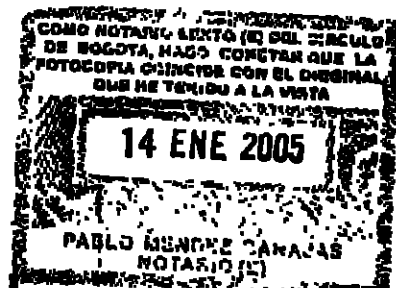
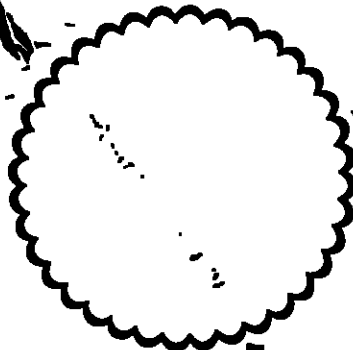
- ausgewiesen durch den Reisepass -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das
Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, daß der
Genannte berechtigt ist, die Bayer HealthCare Aktiengesell-
schaft in Leverkusen als Prokurist einzeln zu vertreten.

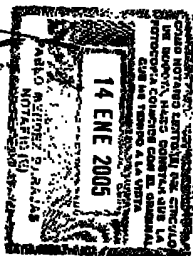
Leverkusen, den 18. Februar 2004



Notarvertreter
(Klaus Striewski)



Handwritten notes and signatures at the top left, including a signature and the text "Notar Heiderhoff".



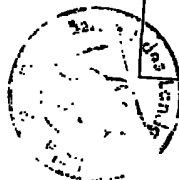
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde
- ist unterschrieben von Notarassessor Klaus Striewski
- in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Vertreter des Notars
- Sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Dirk Heiderhoff in Leverkusen

Bestätigt

- In Köln
- am 04.03.2004
- durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
- unter Nr. 858/04
- Stempel
- Unterschrift

Lawin
Callebe



10

N . Section 300 of the d cument register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Frank Burkert

of the following business address:

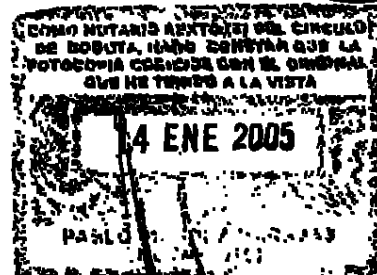
Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me

which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the
typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial
register of the legal court in Köln , is recorded in Section B as (jointly)
authorised representative(s).

I verify that Dr. Frank Burkert involved in this Certification is active and exists as
legal entity.

Deputy Notary Public



U
C
I
d
n
a
d
u
se
nc
ce
pr
re
el
rep

Ade
para

DC
NPP

/ /
±

TRADUCCIÓN OFICIAL 077/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG, EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. DADO Y FIRMADO HOY 11 DE FEBRERO DE 2004 EN LEVERKUSEN. FIRMADO: DR. WOLFGANG EHRENSTEIN

SECCIÓN 259 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

Por la presente certifico que las firmas del Dr. Wolfgang Ehrenstein con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

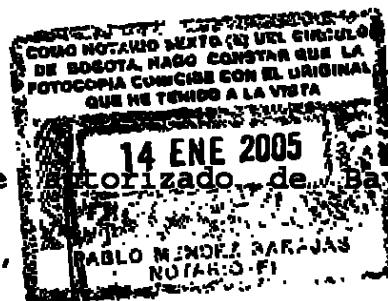
BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Ag es una persona conocida mía, firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

Verifico que el Dr. Wolfgang Ehrenstein quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)



12
2

SECCIÓN 300 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

Por la presente certifico que las firmas del Dr. Frank Burket con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Ag es una persona conocida mía,

firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

Verifico que el Dr. Frank Burkert quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)

A continuación aparecen dos apostillas numeradas consecutivamente como 658/04 y 657/04 y fechadas el 04.03.2004

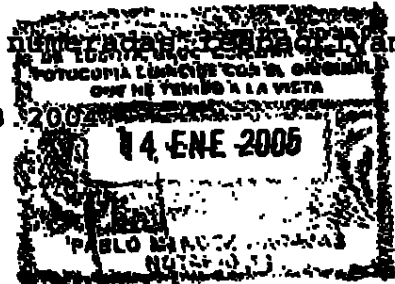
COLO- 14033-841-001-6

ECN//ID-005458/WPCL002G

Bogotá, 19 de marzo de 2004.

Eduardo Calado

Eduardo Calado Nogueras
"TRADUCTOR OFICIAL"
IDEB - EPAR - IDEB
Res. 541 Feb 19 de 1999



NO SE RESERVA
EL DERECHO DEL TEXTO
24 MAR 2004
1:01
RELACIONES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ALA, *Edgardo Calado*
Paguer
CONCURREN) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTA FE DE BOGOTA. 24 MAR 2004

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2155114
Edgardo Calado
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPLEA
PABLO MENOLI MAXAJAS
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO (M) DEL CIRCULO DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 ENE 2005
PABLO MENOLI MAXAJAS
NOTARIO



TRADUCCION OFICIAL No. 10091

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 11 de febrero 2004 en Leverkusen, Alemania, por los señores Dr. Wolfgang Ehrenstein y Dr. Frank Burkert. Hay dos firmas ilegibles de los mencionados señores.

Certificación en inglés de la firma del Dr. Ehrenstein por el notario de Leverkusen, Dirk Heiderhoff.

Fdo.: firma ilegible - Sello redondo en tinta:

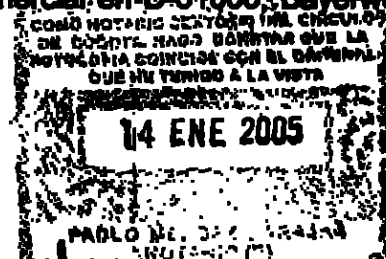
Dirk Heiderhoff, notario de Leverkusen

Protocolo notarial 259/2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

- a quien conozco en persona -.



Certifico, por haber tenido la vista el registro de comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
 Resolución No. 599 Ministerio de Justicia

Leverkusen, 11 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible, Notario

(Hilo y oblea notarial)

Costas

Art. 141, 154 KostO

Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45 EUROS 10,-

Derechos Art. 58 EUROS 10,-

Derechos Art. 150 EUROS 13,-

IVA EUROS 5,28

Total EUROS 38,28

Fdo.: Heiderhoff, notario

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Dirk Heiderhoff

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

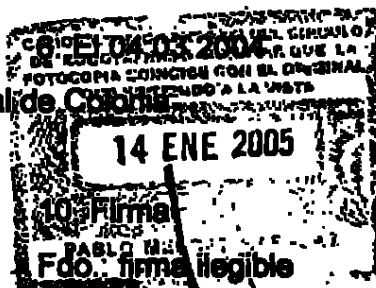
7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 657/04 /

9. Sello

El Presidente del

Tribunal Regional de Colonia

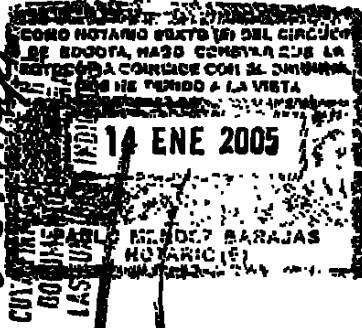


Caliebe

LUZ ARRIAGA DE HEIDER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.559 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

215545
Luz Arango



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005-01-14 1:02

NOTARIES

Protocolo notarial 300/2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

2. Dr. Frank Burkert, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

- quien se identificó con su pasaporte -.

Certifico, por haber tenido la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 18 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible,
Notario suplente
(Klaus Striewski)

(Hilo y oblea notarial)

Costas

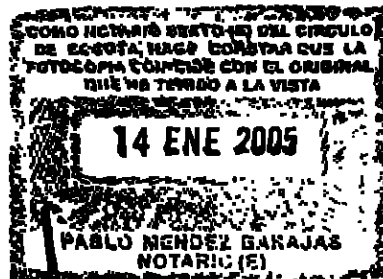
Art. 141, 154 KostO

Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45	EUROS 10,-
Derechos Art. 58	EUROS 10,-
Derechos Art. 150	EUROS 13,-
IVA	<u>EUROS 5,28</u>
Total	EUROS 38,28

Fdo.: firma ilegible

Striewski, notario suplente



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA DE INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.999 Minjusticia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1981)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario suplente Klaus Striewski

3. Actuando en calidad de notario suplente oficial del notario

4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. El 04.03.2004

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 658/04

9. Sello

10. Firma

El Presidente del

Fdo.: firma ilegible

Tribunal Regional de Colonia

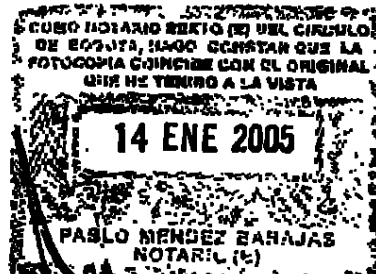
Caliebe

ES TRADUCCIÓN FIEL COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 17 de marzo 2003.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 599 Minjusticia

C. 3445



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

215546

Luc Amago

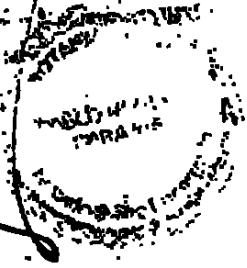
COYA FICHA Y CONSTA EN EL
DOCUMENTO DE CUBIERTA
LAS FUNCIONES DE CUBIERTA

ESTADISTICA
CIUDAD DEL CAIRO

1:02

RELACIONES
EXTERIORES

COMO NOTARIO SECTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ
BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA
[Firma manuscrita]
CONCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL SELLO EN ESTA NOTARIA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ. **24 MAR 2006**



COMO NOTARIO SECTO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 ENE 2005

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP03/06078

Adm. Gr.

J. Buppelther

PCT

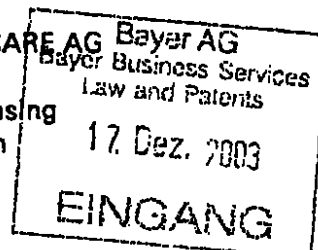
From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER HEALTHCARE AG Bayer AG
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
Germany



Date of mailing (day/month/year) 26 November 2003 (26.11.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference LEA35722-WO	
International application No. PCT/EP03/06078	International filing date (day/month/year) 10 June 2003 (10.06.03)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT 51368 Leverkusen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 0214 30 71166	
	Facsimile No. 0214 30 53482	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address BAYER HEALTHCARE AG 51368 Leverkusen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 0214 30 71166	
	Facsimile No. 0214 30 53482	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

Please note that the change also applies to the common representative and note the new address for correspondence as indicated in the addressee box above.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338-7080	Authorized officer Norbert RIGHETTO Telephone No. (41-22) 338 9889
---	--

18

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/106480 A1

not. J.

(51) Internationale Patentklassifikation: C07K 5/00
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/06078
(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Juni 2003 (10.06.2003)
(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
102 26 921.1 17. Juni 2002 (17.06.2002) DE
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG (DE/DE); 51368 Le-
verkusen (DE).

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

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

Erklärung gemäß Regel 4.17:

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAMPE, Thomas
(DE/DE); Karolingerstr. 93, 40223 Düsseldorf (DE).
ADELT, Isabelle (FR/DE); Am Botanischen Garten
5, 40225 Düsseldorf (DE). BEYER, Dieter (DE/DE);
Ottosr. 27, 42289 Wuppertal (DE). BRÜNNER, Nino
(DE/DE); Steinhausenstr.19, 45147 Essen (DE). ENDER-
MANN, Rainer (DE/DE); In den Birken 152a, 42113
Wuppertal (DE). EHLERT, Kerstin (DE/DE); Pahlkestr.
5, 42115 Wuppertal (DE). KROLL, Hein-Peter (DE/DE);
Pahlkestr. 96, 42115 Wuppertal (DE). VON NUSSEBAUM,
Franz (DE/DE); Neusser Str. 89, 50670 Köln (DE).
RADDATZ, Siegfried (DE/DE); Jakob-Böhme-Str. 21,
51065 Köln (DE). RUDOLPH, Joachim (DE/US); 308
North River Street, Guilford, CT 06437 (US). SCHIFFER,
Guido (DE/DE); Neuer Thiebel 91, 42111 Wuppertal (DE).
SCHUMACHER, Andreas (DE/DE); Am Neubrunnen
15, 79588 Efringen-Kirchen (DE). CANCHO-GRANDE,
Yolanda (ES/DE); Lindenstr. 28, 40723 Hilden (DE).
MICHELS, Martin (DE/DE); Nibelungenstr. 65, 42653
Solingen (DE). WEIGAND, Stefan (DE/DE); Rücker-
tweg 35, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

WO 03/106480 A1

(54) Title: ANTIBACTERIAL AMIDE MACROCYCLES

(54) Bezeichnung: ANTIBAKTERIELLE AMID-MAKROZYKLEN

(57) Abstract: The invention relates to antibacterial amide macrocycles, to methods for the production thereof, and to the use of the
same for producing pharmaceuticals for the treatment and/or prophylaxis of illness, especially bacterial infections.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre
Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteri-
ellen Infektionen.

LeA 35722

Antibakterielle Amid-Makrozyklen

Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer
5 Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

10 In US 3,452,136, Dissertation R. U. Meyer, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Dissertation V. Leitenberger, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61, wird der Naturstoff Biphenomycin B als
15 antibakteriell wirksam beschrieben. Die Struktur von Biphenomycin B entspricht nachfolgender Formel (I), wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 und R^9 gleich Wasserstoff sind, R^3 gleich 3-Amino-2-hydroxy-prop-1-yl ist und $C(O)NR^5R^6$ durch Carboxyl (COOH) ersetzt ist. Teilschritte der Synthese von Biphenomycin B werden in Synlett (2003), 4, 522-525 beschrieben.

20 Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1),
25 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3 beschreiben einen strukturell verwandten Naturstoff, Biphenomycin A, der am Makrozyklus eine weitere Substitution mit einer Hydroxygruppe aufweist.

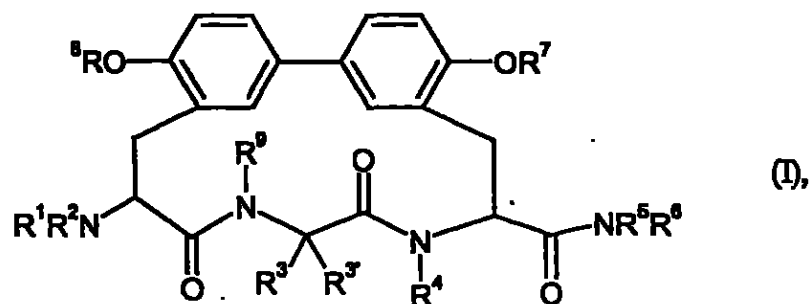
30 Die Naturstoffe entsprechen hinsichtlich ihrer Eigenschaften nicht den Anforderungen, die an antibakterielle Arzneimittel gestellt werden. Auf dem Markt sind zwar

strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine gute und wirksamere Therapie sind daher wünschenswert.

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

10 Überraschenderweise wurde gefunden, dass Derivate dieser Naturstoffe, worin die Carboxylgruppe des Naturstoffs gegen eine Amidgruppe ausgetauscht wird, antibakteriell wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



15

worin

- 20 R^1 gleich Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

- 25 wobei R^1 außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{1-1} , wobei die Substituenten R^{1-1} unabhängig voneinander

ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

5 R^2 gleich Wasserstoff oder Alkyl ist,

wobei R^2 außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{2-1} , wobei die Substituenten R^{2-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino und Dialkylamino,

10

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{1-2} , wobei die Substituenten R^{1-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

15

20

R^3 gleich Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{3-1} , wobei die Substituenten R^{3-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

25

worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{3-2} , wobei die Substituenten R^{3-2} unabhängig

30

voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

5 und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylamino-carbonyl, Arylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclyl-sulfonyl oder Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

10

R^3 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl ist,

R^4 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl ist,

15 R^5 gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein aminegebundener Aminosäurerest ist,

wobei R^5 substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-1} , wobei die Substituenten R^{5-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, Alkylaminosulfonyl, Dialkylaminosulfonyl, Arylaminosulfonyl, Heterocyclyl-aminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, Aminocarbonylamino, Hydroxy-carbonylamino und Alkoxy-carbonylamino,

20

25

worin Alkyl, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-2} , wobei die Substituenten R^{5-2} unabhängig

30

voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Carboxyl und Aminocarbonyl,

R⁶ gleich Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist,

oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5,6}, wobei die Substituenten R^{5,6} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, halogeniertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

R⁷ gleich Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Alkylcarbonyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl ist,

R⁸ gleich Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl ist und

R⁹ gleich Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formel (I') und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) und/oder (I') umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) und/oder (I') umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich durch bekannte Verfahren wie Chromatographie an chiraler Phase oder Kristallisation mit chiralen Aminen oder chiralen Säuren die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Trifluoressigsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

5

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

10

Alkyl sowie die Alkylteile in Substituenten wie Alkoxy, Mono- und Dialkylamino, Alkylsulfonyl umfassen lineares und verzweigtes Alkyl, z.B. C₁-C₁₂-, insbesondere C₁-C₆- und C₁-C₄-Alkyl.

15

C₁-C₆-Alkyl umfasst Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i-, sek.- und *tert.*-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl,

20

C₁-C₄-Alkyl umfasst Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i-, sek.- und *tert.*-Butyl,

Alkylcarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl und t-Butylcarbonyl.

25

Alkenyl umfasst lineares und verzweigtes C₂-C₁₂-, insbesondere C₂-C₆- und C₂-C₄-Alkenyl, wie z.B. Vinyl, Allyl, Prop-1-en-1-yl, Isopropenyl, But-1-enyl, But-2-enyl, Buta-1.2-dienyl, Buta-1.3-dienyl.

30

Alkynyl umfasst lineares und verzweigtes C₂-C₁₂-, insbesondere C₂-C₆- und C₂-C₄-Alkynyl, wie z.B. Ethinyl, Propargyl (2-Propinyl), 1-Propinyl, But-1-inyl, But-2-inyl.

Cycloalkyl umfasst polycyclische gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, nämlich monocyclisches C₃-C₁₂-, vorzugsweise C₃-C₈-Alkyl,

insbesondere C₃-C₆-Alkyl wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, und polycyclisches Alkyl, d.h. vorzugsweise bicyclisches und tricyclisches, gegebenenfalls spirocyclisches C₇-C₁₄-Alkyl, wie z.B. Bicyclo[2.2.1]-hept-1-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-7-yl, Bicyclo[2.2.2]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.1]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.2]-non-2-yl und Adamantyl.

Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

10

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

15

Alkoxy-carbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl und t-Butoxy-carbonyl.

20

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

25

30

Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 oder 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-*t*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylamino.

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

20 Arylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der über eine Aminocarbonyl-Gruppe verknüpft ist. Bevorzugte Reste sind Phenylaminocarbonyl und Naphthylaminocarbonyl.

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

Alkoxy-carbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der vorzugsweise im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino und t-Butoxy-carbonylamino.

Heterocyclyl (Heterocyclus) steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 10 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 1 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. 4- bis 8-gliedriges, insbesondere 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclylreste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Besonders bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyranyl, Morpholin-1-yl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Perhydroazepinyl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl. Ein Stickstoff-Heterocyclring ist dabei ein Heterocyclus, der als Heteroatome nur Stickstoffatome aufweist.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Carbonyl steht für eine $-C(O)-$ Gruppe. Dementsprechend sind Arylcarbonyl, Heterocyclcarbonyl und Heteroarylcarbonyl an der Carbonylgruppe mit den entsprechenden Resten substituiert, d.h. Aryl, Heterocycl etc.

- 5 Sulfonyl steht für eine $-S(O)_2-$ Gruppe. Dementsprechend sind Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclsulfonyl und Heteroarylsulfonyl an der Sulfonylgruppe mit den entsprechenden Resten substituiert, d.h. Alkyl, Aryl etc.

- 10 Aminosulfonyl steht für eine $-S(O)_2NH_2-$ Gruppe. Dementsprechend sind Alkylaminosulfonyl, Dialkylaminosulfonyl, Arylaminosulfonyl, Heterocyclaminosulfonyl und Heteroarylaminosulfonyl an der Aminogruppe mit den entsprechenden Resten substituiert, d.h. Alkyl, Aryl etc.

- 15 Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

- 20 Unter der Seitengruppe einer Aminosäure wird im Rahmen der Erfindung derjenige organische Rest eines α -Aminosäuremoleküls verstanden, der an das α -Kohlenstoffatom der Aminosäure gebunden ist. Bevorzugt sind dabei die Reste natürlich vorkommender α -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende α -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration.

- 25 Hierzu zählen beispielsweise Wasserstoff (Glycin), Methyl (Alanin), Prop-2-yl (Valin), 2-Methyl-prop-1-yl (Leucin), 1-Methyl-prop-1-yl (Isoleucin), eine (3-Indolyl)-methylgruppe (Tryptophan), eine Benzylgruppe (Phenylalanin), eine Methylthioethylgruppe (Methionin), Hydroxymethyl (Serin), p-Hydroxybenzyl (Tyrosin), 1-Hydroxy-eth-1-yl (Threonin), Mercaptomethyl (Cystein), Carbamoylmethyl (Asparagin), Carbamoylethyl (Glutamin), Carboxymethyl (Asparaginsäure), Carboxyethyl (Glutaminsäure), 4-Aminobut-1-yl (Lysin), 3-Guanidinoprop-1-yl (Arginin), Imidazol-4-ylmethyl (Histidin), 3-Ureidoprop-1-yl (Citrullin),
- 30

Mercaptoethyl (Homocystein), Hydroxyethyl (Homoserin), 4-Amino-3-hydroxybut-1-yl (Hydroxylysin), 3-Amino-prop-1-yl (Ornithin), 2-Hydroxy-3-amino-prop-1-yl (Hydroxyornithin).

5 Carbonylgebundener Aminosäurerest steht für einen Aminosäurerest, der über die Carbonylgruppe der Aminosäure-Säurefunktion gebunden ist. Bevorzugt sind dabei α -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende α -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration, z.B. Glycin, L-Alanin und L-Prolin.

10

Aminogebundener Aminosäurerest steht für einen Aminosäurerest, der über die Aminogruppe der Aminosäure gebunden ist. Bevorzugt sind dabei α -Aminosäuren oder β -Aminosäuren. Besonders bevorzugt sind dabei α -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende α -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration, z.B. Glycin (R^5 gleich Carboxymethyl), Alanin (R^5 gleich 1-Carboxyleth-1-yl). Die Säurefunktion der Aminosäure kann auch als Ester, z. B. Methyl-, Ethyl-, tert-Butylester, oder als Amid, z. B. Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Benzylaminocarbonyl-Gruppe, vorliegen.

20

Unter Aminoschutzgruppen werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche organischen Reste verstanden, mit denen Aminogruppen vorübergehend gegen den Angriff von Reagenzien geschützt werden können, so dass Reaktionen wie Oxidation, Reduktion, Substitution und Kondensation nur an den gewünschten (ungeschützten) Stellen stattfinden. Sie sind für die Dauer des Schutzes unter allen Bedingungen der durchzuführenden Reaktionen und Reinigungsoperationen stabil und wieder unter milden Bedingungen selektiv und mit hoher Ausbente abspaltbar (Römpf Lexikon Chemie – Version 2.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1999; T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., 30 John Wiley, New York, 1999)

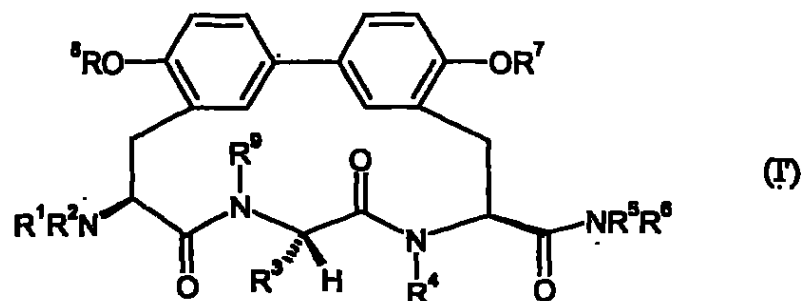
Bevorzugt sind hierbei Oxycarbonylderivative wie Carbamate und insbesondere die folgenden Gruppen: Benzyloxycarbonyl, 4-Brom-benzyloxycarbonyl, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl, Dichlorbenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, *tert*-Butoxycarbonyl, Pentoxycarbonyl, Isopentoxycarbonyl, Hexoxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, Octoxycarbonyl, 2-Ethylhexoxycarbonyl, 2-Iodhexoxycarbonyl, 2-Bromomethoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-*tert*-butoxycarbonyl, Benzhydryloxycarbonyl, Bis-(4-methoxyphenyl)methoxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-(Di-*n*-butyl-methyl-silyl)ethoxycarbonyl, 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl, 2-(Dimethyl-*tert*-butylsilyl)ethoxycarbonyl, Methyloxycarbonyl, Vniyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, Tolyloxycarbonyl, 2,4-Dinitrophenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, 2,4,5-Trichlorphenoxycarbonyl, Naphthylloxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Valeroyl, Isovaleroyl, Butyryl, Ethylthiocarbonyl, Methylthiocarbonyl, Butylthiocarbonyl, *tert*-Butylthiocarbonyl, Phenylthiocarbonyl, Benzylthiocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Propylaminocarbonyl, iso-Propylaminocarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2-Iodacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 4-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzoyl, Naphthylcarbonyl, Phenoxyacetyl, Adamantylcarbonyl, Dicyclohexylphosphoryl, Diphenylphosphoryl, Dibenzylphosphoryl, Di-(4-nitrobenzyl)-phosphoryl, Phenoxyphenylphosphoryl, Diethylphosphinyl, Diphenylphosphinyl, Phthaloyl, Phthalimido oder Benzyloxymethylen.

Besonders bevorzugt sind *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), Benzyloxycarbonyl (Cbz- / Z-) und Allyloxycarbonyl (Alloc).

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

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, welche der Formel

5



entsprechen, worin R¹ bis R⁹ die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben,

10 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

15 R¹ gleich Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder ein carbonyl-gebundener Aminosäurerest ist,

20

wobei R¹ außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R¹⁻¹, wobei die Substituenten R¹⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluor-methyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

25

R^2 gleich Wasserstoff oder Alkyl ist,

5 wobei R^2 außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{2-1} , wobei die Substituenten R^{2-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino und Dialkylamino,

oder

10 R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{1-2} , wobei die Substituenten R^{1-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

15 R^3 gleich Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{3-1} , wobei die Substituenten R^{3-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

20 worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{3-2} , wobei die Substituenten R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

30 und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl,

Heterocyclycarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Arylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclysulfonyl oder Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

5 R^3 gleich Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl ist,

R^4 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl ist,

10 R^5 gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein aminegebundener Aminosäurerest ist,

wobei R^5 substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-1} , wobei die Substituenten R^{5-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

15 R^6 gleich Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist,

20

oder

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-6} , wobei die Substituenten R^{5-6} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, halogeniertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

30

R⁷ gleich Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl ist,

R⁸ gleich Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl ist,

5 und

R⁹ gleich Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl ist.

10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

R¹ gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxycarbonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

15

wobei R¹ außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R¹⁻¹, wobei die Substituenten R¹⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy und Alkoxy,

20

R² gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R³ gleich Aminocarbonylmethyl, 3-Aminopropyl, 2-Hydroxy-3-aminopropyl, 3-Guanidinopropyl, 2-Aminocarbonylethyl, 2-Hydroxycarbonylethyl, 4-Aminobutyl, Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyethyl, 4-Amino-3-hydroxybutan-1-yl ist,

25

und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl,

30

Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Phenylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclylsulfonyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

5

R^3 gleich Wasserstoff ist,

R^4 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

10

R^5 gleich Wasserstoff, Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl oder ein aminegebundener Aminosäurerest ist,

15

wobei für den Fall, dass R^5 gleich Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl ist, dieses substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{5-2} , wobei die Substituenten R^{5-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

20

und

25

wobei für den Fall, dass R^5 gleich Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ist, dieses substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{5-3} , wobei die Substituenten R^{5-3} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

30

- 19 -

und

5 wobei für den Fall, dass R^5 gleich aminegebundener Aminosäurerest, dieser substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten $R^{5,4}$, wobei die Substituenten $R^{5,4}$ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

10 R^6 gleich Wasserstoff, Alkyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl ist,

oder

15 R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten $R^{5,6}$, wobei die Substituenten $R^{5,6}$ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Amino, Alkylamino, Dialkylamino, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, halogeniertes Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl und Aminocarbonyl,

20 R^7 gleich Wasserstoff ist,

25 R^8 gleich Wasserstoff ist,

und

30 R^9 gleich Wasserstoff oder Methyl ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

R^1 gleich Wasserstoff, Alkyl oder Alkylcarbonyl ist,

R^2 gleich Wasserstoff ist,

R^3 gleich Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{3-1} , wobei die Substituenten R^{3-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{3-2} , wobei die Substituenten R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl substituiert sein können,

$R^{3'}$ gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl ist,

R^4 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl ist,

R^5 gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein aminegebundener Aminosäurerest ist,

wobei Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-1} , wobei die Substituenten R^{5-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

worin Alkyl, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-2} , wobei die Substituenten R^{5-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Carboxyl und Aminocarbonyl,

R^6 gleich Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist,

oder

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-6} , wobei die Substituenten R^{5-6} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

R^7 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Alkylcarbonyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl ist,

R^8 gleich Wasserstoff ist,

und

R^9 gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

5

R^1 gleich Wasserstoff ist,

R^2 gleich Wasserstoff ist,

10 R^3 gleich Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{3-1} , wobei die Substituenten R^{3-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

15

worin Cycloalkyl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{3-2} , wobei die Substituenten R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl und Amino,

20

R^3 gleich Wasserstoff ist,

R^4 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl ist,

25

R^5 gleich Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein aminegebundener Aminosäurerest ist,

30

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-1} , wobei die Substituenten R^{5-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus

Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

5

worin Alkyl, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-2} , wobei die Substituenten R^{5-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus

10

Hydroxy, Amino, Carboxyl und Aminocarbonyl,

R^6 gleich Wasserstoff, Alkyl oder C_3-C_8 -Cycloalkyl ist,

oder

15

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl oder Pyrrolidinyl bilden, wobei Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl und Pyrrolidinyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

20

R^7 gleich Wasserstoff ist,

25

R^8 gleich Wasserstoff ist,

und

30

R^9 gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

R¹ gleich Wasserstoff ist,

R² gleich Wasserstoff ist,

R³ gleich Aminocarbonylmethyl, 3-Aminoprop-1-yl, 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl, 1-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl, 3-Guanidinoprop-1-yl, 2-Aminocarbonyl-ethyl, 2-Hydroxycarbonylethyl, 4-Aminobut-1-yl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Aminoethyl, 4-Amino-3-hydroxybut-1-yl oder (1-Piperidin-3-yl)-methyl ist,

R^{3'} gleich Wasserstoff ist,

R⁴ gleich Wasserstoff, Methyl, Ethyl, iso-Propyl oder Cyclopropyl ist,

R⁵ gleich Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl ist,

wobei Alkyl und Cycloalkyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R⁵⁻¹, wobei die Substituenten R⁵⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₀-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Amino-carbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Dialkylaminocarbonyl,

R⁶ gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

oder

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Piperidinyl oder Morpholinyl bilden,

R^7 gleich Wasserstoff ist,

5

R^8 gleich Wasserstoff ist,

und

10

R^9 gleich Wasserstoff ist.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

15

R^1 gleich Wasserstoff ist,

R^2 gleich Wasserstoff ist,

R^3 gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl ist,

20

$R^{3'}$ gleich Wasserstoff ist,

R^4 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

25

R^5 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Cyclopropyl ist,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-1} , wobei die Substituenten R^{5-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, Carboxyl, Amino-carbonyl und Phenyl,

30

R^6 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R^7 gleich Wasserstoff ist,

5 R^8 gleich Wasserstoff ist,

und

R^9 gleich Wasserstoff ist.

10

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^1 gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^2 gleich Wasserstoff ist.

15

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^3 gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl ist.

20

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^3 gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^4 gleich Wasserstoff oder Methyl ist.

25

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

30 R^5 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Cyclopropyl ist,

- 27 -

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-1} , wobei die Substituenten R^{5-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, Carboxyl, Amino-carbonyl und Phenyl,

5

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^6 gleich Wasserstoff oder Methyl ist.

10

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Piperidinyl oder Morpholinyl bilden.

15

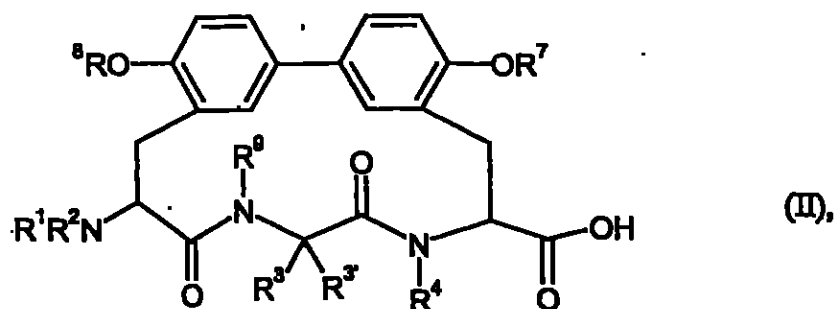
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^7 gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^8 gleich Wasserstoff ist.

20

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^9 gleich Wasserstoff ist.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



25

worin R^1 bis R^4 und R^7 bis R^9 die oben angegebene Bedeutung haben, wobei die Verbindungen (II) gegebenenfalls in aktivierter Form (Acyldonor) vorliegen können,

mit Verbindungen der Formel

5



worin R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

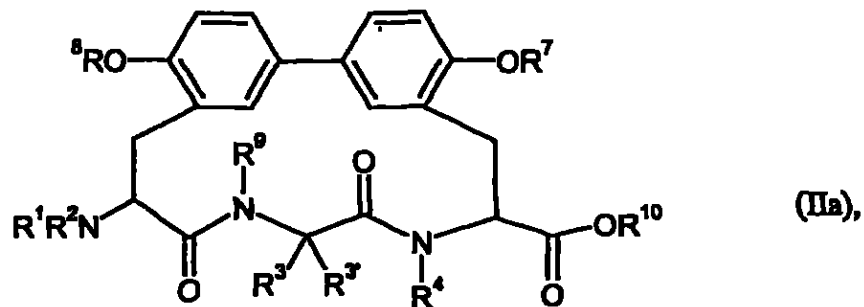
- 10 Gegebenenfalls wird vor der Umsetzung von Verbindungen der Formel (II), mit Verbindungen der Formel (III) die Blockierung reaktiver Funktionalitäten (z.B. freie Aminofunktionen) in Verbindungen der Formel (II) vorgenommen. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen an R^1 (oder R^2), oder als Substituenten in den Resten R^3 und R^3' ,
15 insbesondere bevorzugt ist Boc. Reaktive Funktionalitäten in den Resten R^5 und R^6 von Verbindungen der Formel (III) werden bereits geschützt mit in die Synthese eingebracht, bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen (z.B. Boc). Nach erfolgter Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) können die Schutzgruppen durch Entschützungsreaktion abgespalten werden. Dies geschieht nach Standardverfahren
20 der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind Entschützungsreaktionen unter sauren Bedingungen.

- Stellt z.B. R^2 in Verbindungen der Formel (I) eine selektiv abspaltbare Schutzgruppe dar, kann nach Entschützung (z.B. nach Hydrogenolyse im Fall $R^2 = Z$) die freigelegte Aminofunktion ($R^2 = H$) mit dem gewünschten Substituenten R^2 funktionalisiert werden.
25

- Zur Überführung der Verbindungen (II) in die aktivierte Form (Acyldonor) sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N' -Diethyl-, N,N' -Dipropyl-, N,N' -Diisopropyl-, N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid, N -(3-Dimethylaminoisopropyl)- N' -ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluor-
30

- phenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen, gegebenenfalls in Gegenwart von Kupplungsadditiven wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), geeignet.
- Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.
- Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Dimethylformamid.
- Bevorzugt ist die Aktivierung mit O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU) in Dimethylformamid.
- Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in Verbindungen der Formel



5

worin

R^1 bis R^4 und R^7 bis R^9 die oben angegebene Bedeutung haben und

10

R^{10} gleich Benzyl (alternativ für Alkyl, z.B. Methyl oder Ethyl) ist,

der Ester gespalten wird. Diese Esterspaltung erfolgt im Fall von R^{10} gleich Benzyl vorzugsweise mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle. Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Alkohole (bevorzugt sind Methanol, Ethanol und Isopropanol), gegebenenfalls in Gegenwart von Säure mit einem oder mehreren Säureäquivalenten. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Ameisensäure in Ethanol, wässrige Essigsäure und THF.

15

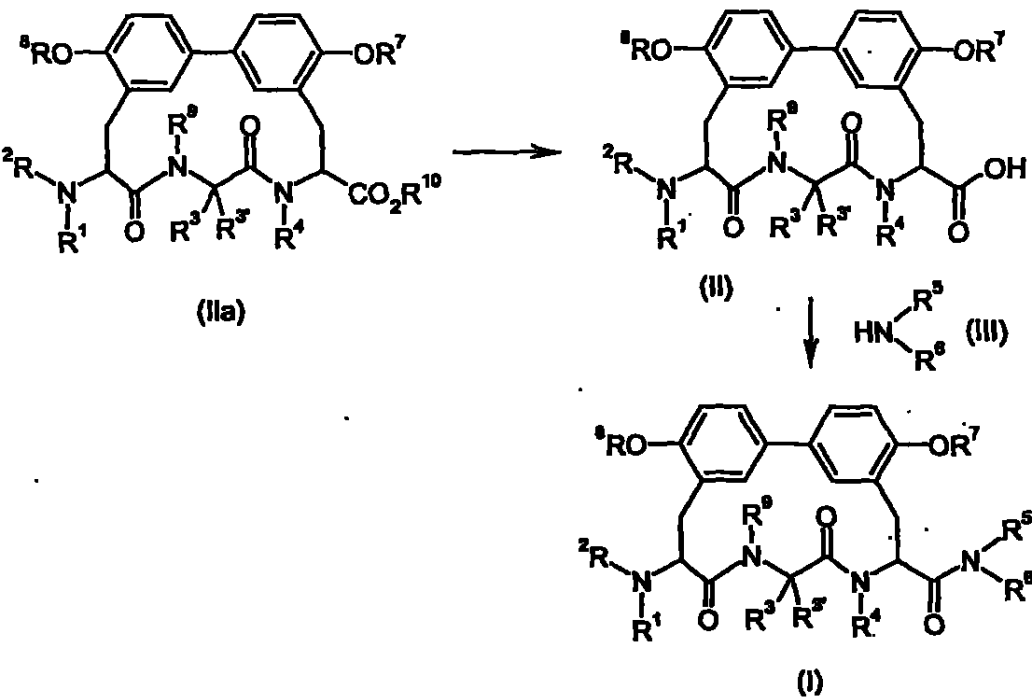
20

Alternativ können die Ester (R^{10} = Benzyl, Alkyl) auch durch basische Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren gespalten werden. Als Basen werden bevorzugt wässriges Lithium- oder Natriumhydroxid eingesetzt. Als Lösemittel eignen sich hierbei organische Lösemittel, die teilweise oder unbegrenzt mit Wasser mischbar

25

sind. Hierzu gehören Alkohole (bevorzugt sind Methanol und Ethanol), Tetrahydrofuran, Dioxan und Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Methanol, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

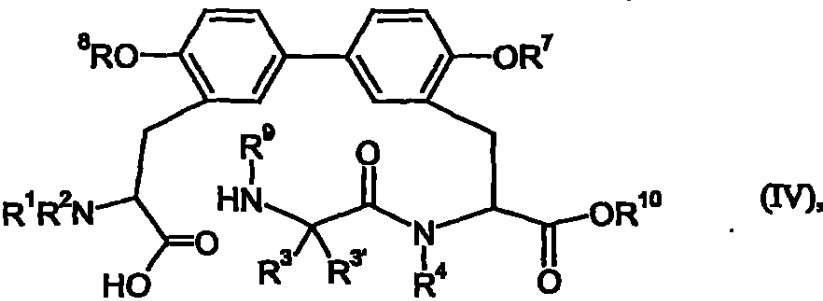
5



Schema 1: Synthese der Ausführungsbeispiele

Die Verbindungen der Formel (IIa) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

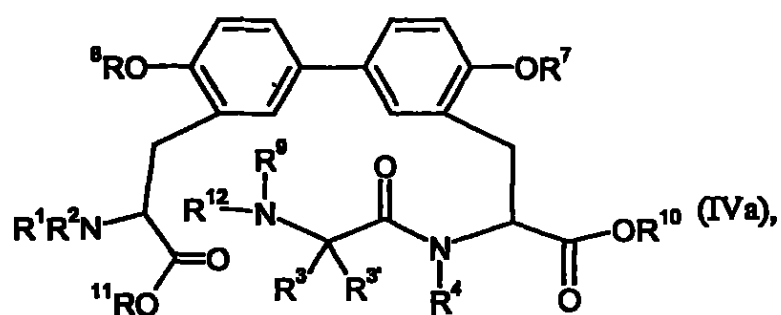
10



worin

R^1 bis R^4 und R^7 bis R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

wobei diese Verbindungen gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen, unter
 5 Peptidkupplung zyklisiert werden. Alternativ kann ein mehrstufiger Prozess erfolgen, bei dem Verbindungen der Formel



10 worin

R^1 bis R^4 und R^7 bis R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{11} nach Aktivierung gleich Pentafluorphenol ist und

15

R^{12} gleich eine Aminschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

durch Schutzgruppenabspaltung der Aminschutzgruppe (zu R^{12} gleich Wasserstoff) und anschließende Zyklisierung unter basischen Bedingungen zu Verbindungen der
 20 Formel (IIa) umgesetzt werden.

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
 25 (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbin-

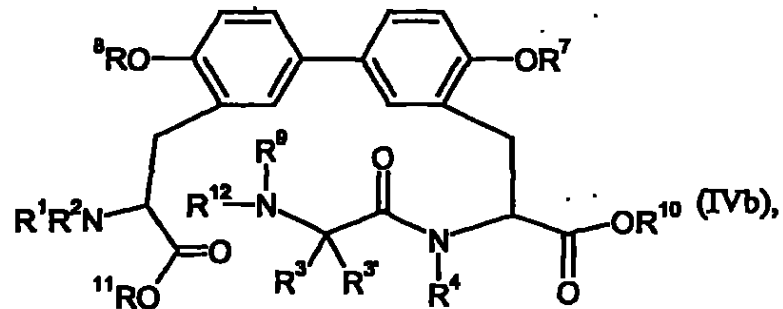
35
dungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen, gegebenenfalls in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), geeignet.

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

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan und Dimethylformamid.

Besonders bevorzugt ist die Aktivierung in Form eines Pentafluorphenylesters ($R^{11} = C_6F_5$) und anschließend basenkatalysierten Ringschluss.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



worin

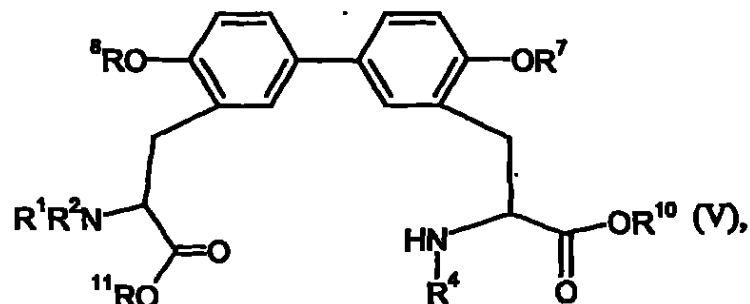
5 R^1 bis R^4 und R^7 bis R^{10} und R^{12} die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{11} gleich eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl, ist,

10 nach Abspaltung der Schutzgruppe an R^{12} , mit Fluorid, insbesondere mit Tetrabutylammoniumfluorid, umgesetzt werden.

15 Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan und Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Bevorzugte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (IVb) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



worin

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{11} gleich eine Silylschutzgruppe ist,

mit Verbindungen der Formel



worin

R^3, R^9, R^9 und R^{12} die oben angegebene Bedeutung haben und

wobei die Verbindungen gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluro-

niumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen
5 mit Basen, gegebenenfalls unter Zusatz von Kupplungsadditiven wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), geeignet.

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

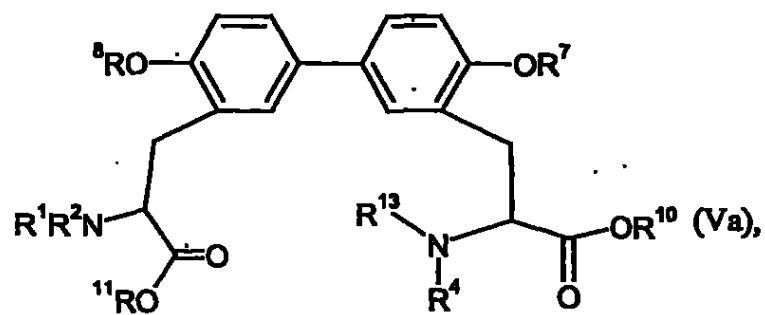
Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe
15 wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Dimethylformamid.

20 Besonders bevorzugt ist die Umsetzung in Gegenwart von HATU und N,N-Diisopropylethylamin.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

25

Die Verbindungen der Formel (V), beziehungsweise ihre Salze (z.B. Hydrochloride), sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



worin

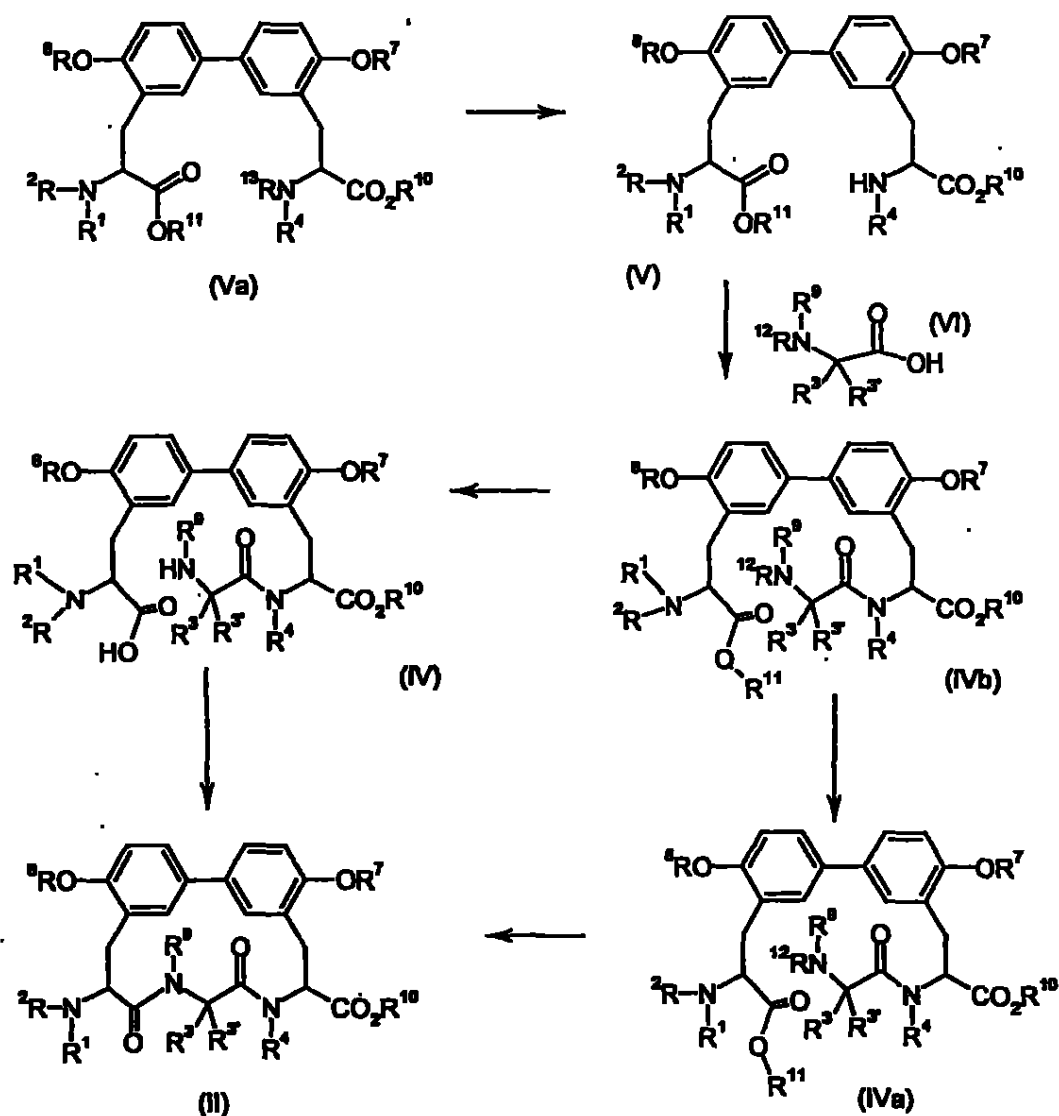
5 R^1, R^2, R^4, R^7, R^8 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{11} gleich eine Silylschutzgruppe ist, und

R^{13} gleich eine Aminschutzgruppe, insbesondere Boc, ist,

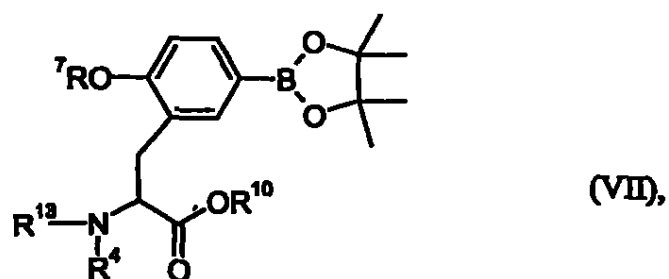
10

durch Entschützung an R^{13} hergestellt werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie, im Falle von R^{13} gleich Boc bevorzugt mit Chlorwasserstoff in Dioxan.



Schema 2: Synthese geschützter Derivate von Biphenomycin

Die Verbindungen der Formel (Va) sind bekannt, können analog bekannten
 5 Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



worin

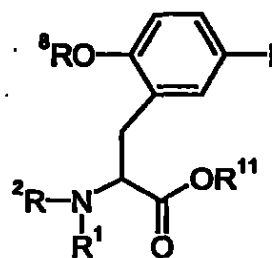
R^4 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

5 R^{10} gleich Benzyl oder Alkyl ist und

R^{13} gleich eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

mit Verbindungen der Formel

10



(VIII),

worin

15 R^1 , R^2 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben und

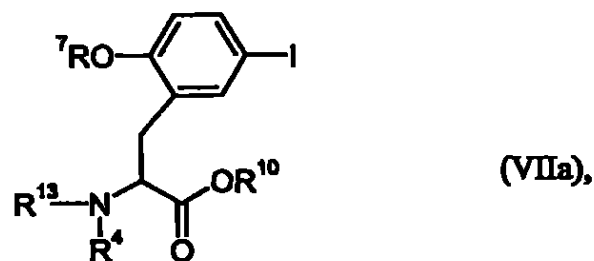
R^{11} gleich eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl, ist,

umgesetzt werden. Die Umsetzung, bekannt als Suzuki-Reaktion (*Synlett* 1992, 207-
20 210; *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483), erfolgt in Gegenwart von Palladium-
Katalysatoren und einer Base, bevorzugt in Gegenwart von Bis(diphenylphosphino)-
ferrocen-palladium(II)chlorid und Caesiumcarbonat.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den
25 Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Kohlenwasserstoffe wie
Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt, können analog bekannten
5 Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



worin

10

R^4 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{10} gleich Benzyl oder Alkyl ist und

15 R^{13} gleich eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

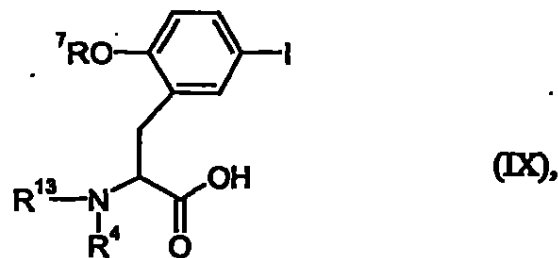
mit Bis(pinacolato)diboron umgesetzt werden. Diese Umsetzung, bekannt als spezielle Variante der Suzuki-Reaktion (*J. Org. Chem.* 1995, 7508-7510; *Tetrahedron Lett.*, 1997, 3841-3844), erfolgt in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren und einer Base, bevorzugt in Gegenwart von Bis(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium(II)chlorid und von Kaliumacetat.

20

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

25

Die Verbindungen der Formel (VIIa) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel.



5

worin

R^4 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben und

10

R^{13} gleich eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

nach Aktivierung der freien Carboxylatfunktion mit $^{10}R-OH$ (bevorzugt Benzylalkohol, Allylalkohol und niedere aliphatische Alkohole) in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin umgesetzt werden.

15

Zur Überführung der Carbonsäuren in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol geeignet.

20

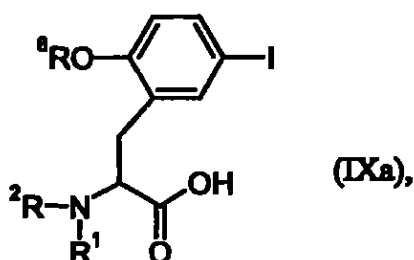
Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es mög-

25

lich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Acetonitril.

Bevorzugt sind Umsetzungen mit Aktivierung durch EDC oder DIC in absolutem Acetonitril oder Dichlormethan bei tiefer Temperatur (-10°C).

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



worin

R^1 , R^2 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben

nach Aktivierung der freien Carboxylatfunktion mit $^{11}\text{R-OH}$ (bevorzugt 2-Trimethylsilylethanol) in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin umgesetzt werden.

Zur Überführung der Carbonsäuren in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol geeignet.

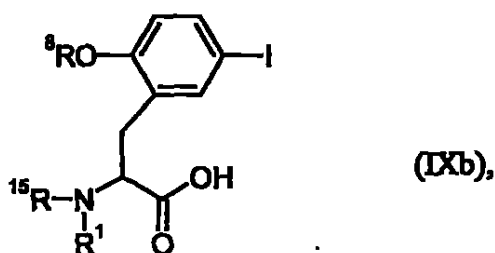
Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol,

Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Acetonitril.

- 5 Bevorzugt sind Umsetzungen mit Aktivierung durch EDC oder DIC in absolutem Acetonitril oder Dichlormethan bei tiefer Temperatur (-10°C).

Die Carbonsäuren der Formel (IXa) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel

10

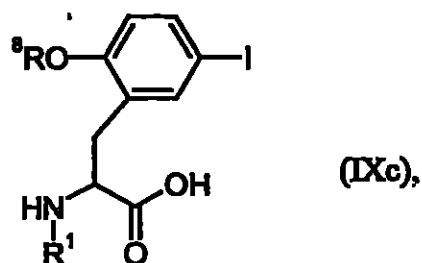


worin

- 15 R^1 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{15} gleich eine Aminoschutzgruppe, insbesondere Boc, ist,

- 20 in der ersten Stufe an R^{15} geschützt werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie, im Falle von R^{15} gleich Boc bevorzugterweise mit Chlorwasserstoff in Dioxan oder mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan in Gegenwart geringer Mengen Wasser. Das erhaltene freie Amin



worin

5 R^1 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

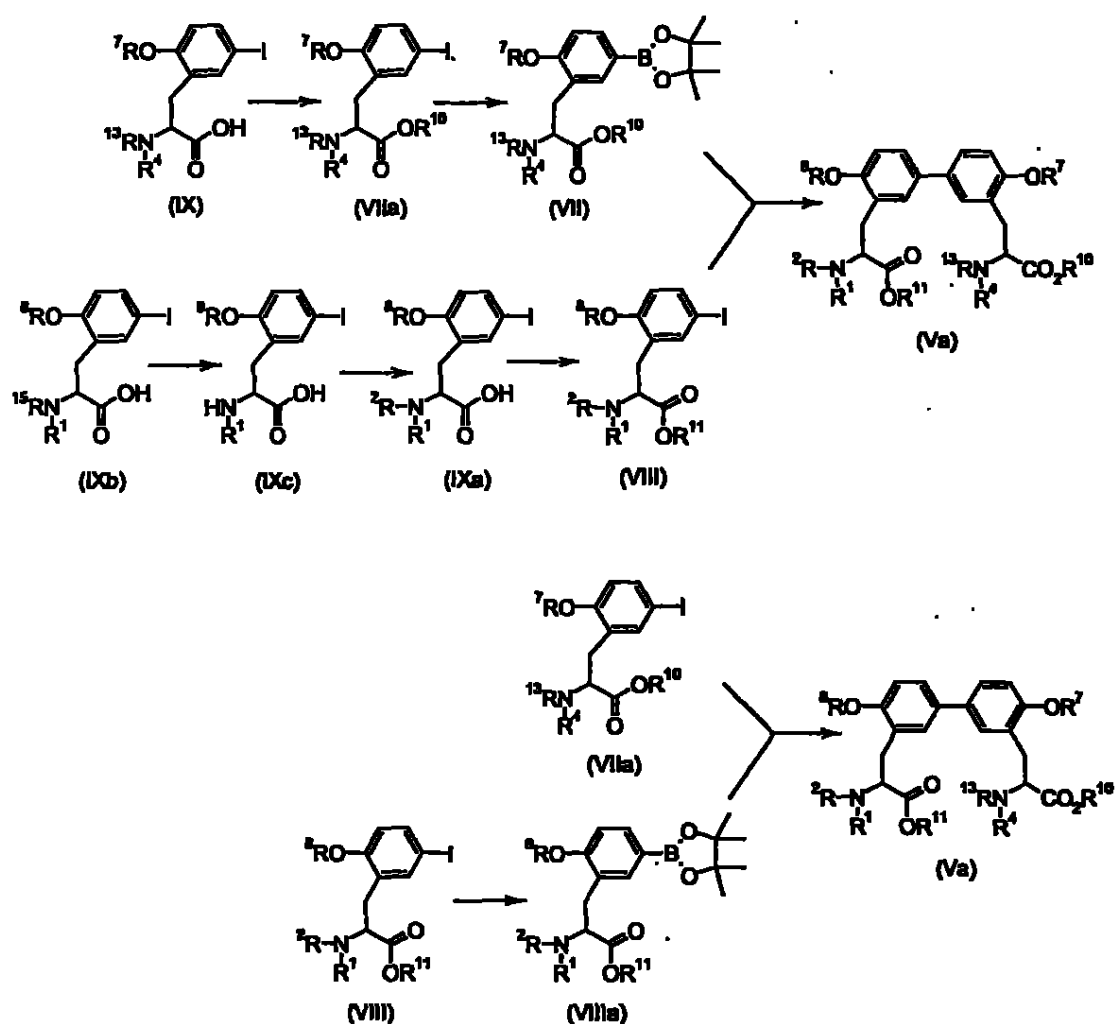
wobei das Amin gegebenenfalls in Form eines Salzes, vorzugsweise Hydrochlorid oder Trifluoracetat, vorliegen kann,

10 wird in der zweiten Stufe mit R^2 -X, worin R^2 die oben angegebene Bedeutung hat und X für eine Abgangsgruppe steht, in Gegenwart einer Base in inerten Lösungsmitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C über Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck um. Bevorzugt für X sind Mesylat, Tosylat, Succinat
15 oder Halogen, wobei für Halogen Chlor, Brom oder Iod bevorzugt ist.

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

20

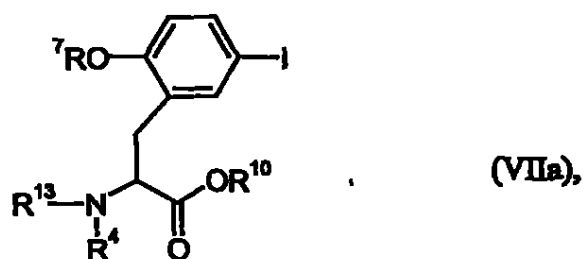
Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Aceton oder Dimethylformamid. Ebenso ist es
25 möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dichlormethan.



Schema 3: Synthese von Biphenyl-bisaminosäurederivaten

- 5 R^2 kann optional eine Schutzgruppe (z.B. Z, d.h. Benzyloxycarbonyl) darstellen.

In einem Alternativverfahren können die Verbindungen der Formel (Va) hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin

R^4 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

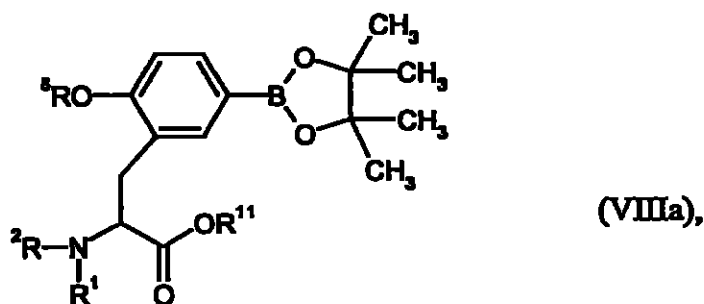
5

R^{10} gleich Benzyl oder Alkyl ist und

R^{13} gleich eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

10

mit Verbindungen der Formel



worin

15

R^1 , R^2 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{11} gleich eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl, ist,

20

umgesetzt werden. Die Umsetzung, bekannt als Suzuki Reaktion (Synlett 1992, 207-210; Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483), erfolgt in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren und einer Base, bevorzugt in Gegenwart von Bis(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium(II)chlorid und Caesiumcarbonat.

25

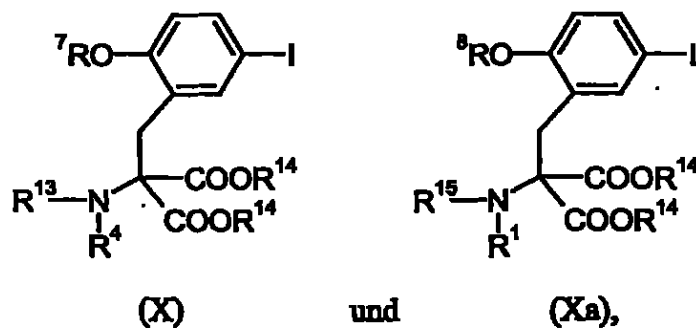
Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Kohlenwasserstoffe wie

Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

- 5 Die Verbindungen der Formel (VIIIa) können aus den Verbindungen der Formel (VIII) nach dem für die Verbindungen (VII) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

- 10 Die enantiomerenreinen Verbindungen der Formeln (IX) und (IXb) sind bekannt oder können aus racemischen Vorläufern nach bekannten Verfahren, wie z.B. Kristallisation mit chiralen Aminbasen oder durch Chromatographie an chiralen, stationären Phasen, erhalten werden.

- 15 Die Verbindungen der Formeln (IX) und (IXb) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formeln



- 20 worin

R^4 und R^7 und R^1 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

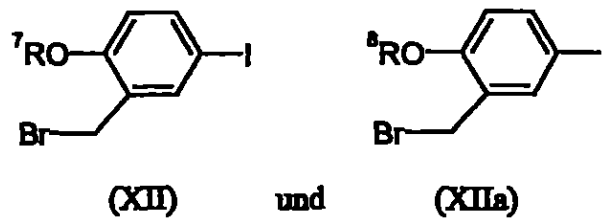
R^{13} und R^{15} gleich eine Aminoschutzgruppe sind und

25

R^{14} gleich Alkyl (besonders bevorzugt Ethyl) ist,

decarboxyliert werden. Diese Reaktion findet bevorzugt in basischem Medium in einem Wasser-Ethanol-Gemisch statt.

Die Verbindungen der Formeln (X) und (Xa) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formeln

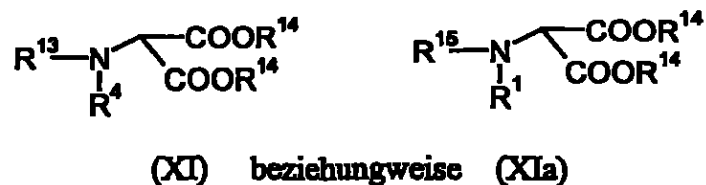


10 worin

R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formeln

15



worin

20

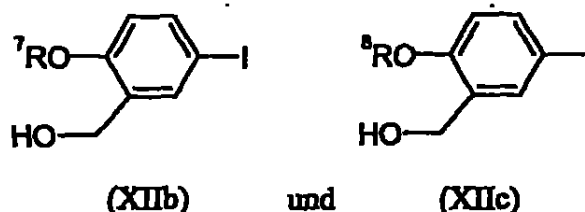
R^4 und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{13} und R^{15} gleich eine Aminoschutzgruppe sind und

25 R^{14} gleich Alkyl (bevorzugt Ethyl) ist,

umgesetzt werden. Diese Reaktion findet bevorzugt mit Alkalialkoholat in Alkohol, besonders mit Natriumethylat in Ethanol statt.

Die Verbindungen der Formeln (XII) und (XIIa) sind bekannt, können analog be-
 5 kannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formeln

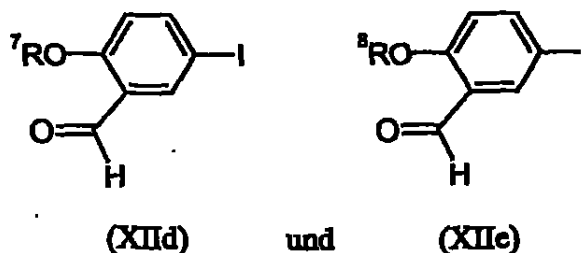


10 worin

R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Phosphortribromid umgesetzt werden. Bevorzugt findet die Reaktion in Toluol
 15 statt.

Die Verbindungen der Formeln (XIIb) und (XIIc) sind bekannt, können analog be-
 kannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



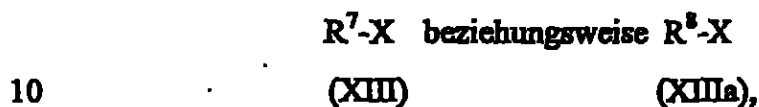
20

worin

25 R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

reduziert werden. Die Reduktion findet bevorzugt mit Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Dichlormethan unter nachfolgender Zugabe einer gesättigten Kaliumnatriumtartrat-Lösung statt.

- 5 Die Verbindungen der Formeln (XIIId) und (XIIe) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem 2-Hydroxy-5-iod-benzaldehyd mit Verbindungen der Formeln



worin

- 15 R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben und

X für eine Abgangsgruppe steht, in inerten Lösungsmitteln umgesetzt werden, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck um. Bevorzugt für X sind Mesylat, Tosylat oder Halogen, wobei für Halogen Chlor, Brom oder Iod bevorzugt sind.

25 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenechlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt Tetrahydrofuran, Methylenechlorid, Aceton, 2-Butanon, Acetonitril, Dimethylformamid oder 1,2-Dimethoxyethan. Bevorzugt ist Dimethylformamid.

- 30 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kalium-

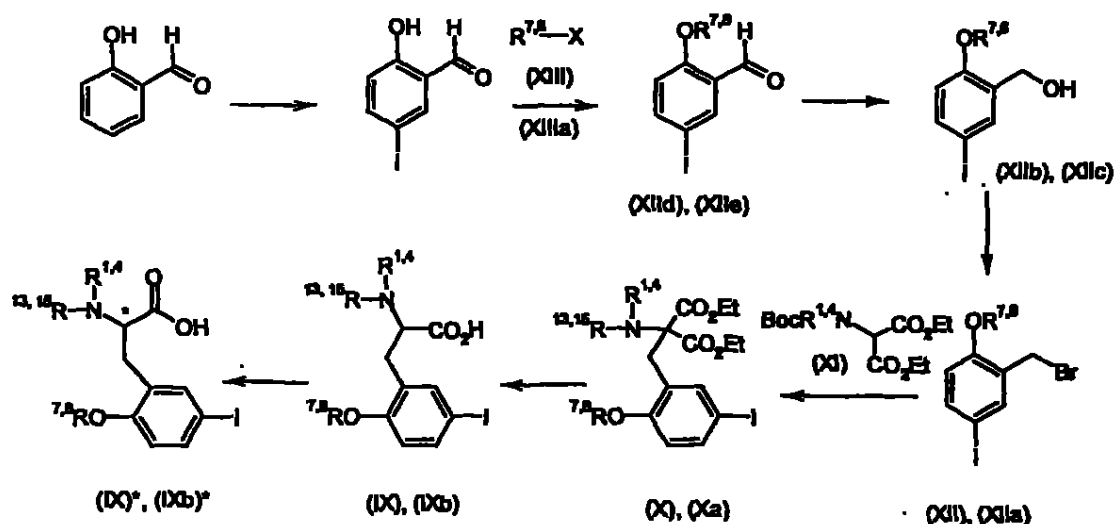
ethanolat oder Kalium-*tert*-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, tertiäre Aminbasen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, bevorzugt Kalium-*tert*-butylat, Cäsiumcarbonat, DBU, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat. Bevorzugt ist Kaliumcarbonat.

Die Verbindungen der Formeln (XIII) und (XIIIa) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

10

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgendes Syntheschema verdeutlicht werden. Hierbei ist der besseren Übersichtlichkeit halber die in der Beschreibung verwendete lateinische Nummerierung beibehalten, das Schema zeigt jedoch teilweise spezielle Ausführungsformen, insbesondere R^{14} in (XI) und (XIa) gleich Ethyl und R^{13} und R^{15} gleich Boc.

15



Schema 4: Synthese von Phenylalaninderivaten

20

In einem alternativen Verfahren können die Substituenten R^5 und R^6 auch über die Verbindungen der Formel (VII) bzw. (VIIa) in die Synthese eingebracht werden. Dazu wird die Säurefunktion der Verbindungen der Formel (VII) bzw. (VIIa) nach

dem Fachmann bekannten Bedingungen freigesetzt und mit Verbindungen der Formel (III) nach dem Fachmann bekannten Bedingungen umgesetzt.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Infektionskrankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen, eingesetzt werden.

15 Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

20 Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*) und Streptokokken (*Strept. agalactiae*, *Strept. faecalis*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes*); gram-negative Kokken (*Neisseria gonorrhoeae*) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobacteriaceen, z.B. *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Citrobacter* (*Citrob. freundii*, *Citrob. diversus*), *Salmonella* und *Shigella*; ferner Klebsiellen (*Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytocy*), *Enterobacter* (*Ent. aerogenes*, *Ent.*
25 *agglomerans*), *Hafnia*, *Serratia* (*Serr. marcescens*), *Proteus* (*Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*), *Providencia*, *Yersinia*, sowie die Gattung *Acinetobacter*. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum die Gattung *Pseudomonas* (*Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia*) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. *Bacteroides fragilis*, Vertreter der Gattung *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* sowie die Gattung
30 *Clostridium*; ferner Mykoplasmen (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*) sowie Mykobakterien, z.B. *Mycobacterium tuberculosis*.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen topisch anwendbaren Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.

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

Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;
Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosen, Genitalinfektionen;
Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;
Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;
Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mycoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische Luftwegserkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

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

Campylobacter, Listeria, Erysipelothrix, Corynebakterien, Borrelia, Treponema, Nocardia, Rickettsie, Yersinia, erweitert.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der Formel (I) zur Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere bakterieller Erkrankungen, Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der Formel (I) und Hilfsstoffe sowie die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen.

10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

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

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

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene
25 sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder
30 unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan,

oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

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

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

20 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 h zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 h.

25 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen
30 Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden

muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- 5 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

Aloc	Allyloxycarbonyl
aq.	Wässrig
Äquiv.	Äquivalent
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
CDCl ₃	Chloroform
CH	Cyclohexan
D	dublett (im ¹ H-NMR)
Dd	Dublett von dublett
DCM	Dichlormethan
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
H	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie

LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
M	multiplett (im ¹ H-NMR)
Min	Minuten
MS	Massenspektroskopie
MeOH	Methanol
NMR	Kernresonanzspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
Pd/C	Palladium/Kohle
proz.	Prozent
Q	quartett (im ¹ H-NMR)
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
S	singulett (im ¹ H-NMR)
T	triplett (im ¹ H-NMR)
TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMSB	2-(Trimethylsilyl)-ethyl
TPTU	2-(2-Oxo-1(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
Z	Benzyloxycarbonyl

Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC

- 5 **Präparative RP-HPLC:** Säule: YMC-Gel; Eluent: Acetonitril/Wasser (Gradient);
Fluß: 50 ml/min; Temp.: 25°C; Detektion UV 210 nm.

Methode 1 (HPLC): Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C; Fluss:
0.75 ml/min; Eluent A: 0.01 M HClO₄, Eluent B: Acetonitril, Gradient: → 0.5 min
10 98%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A.

48

Methode 2 (HPLC): Säule: Kromasil C18 60*2 mm, L-R Temperatur: 30°C; Fluss: 0.75 ml/min, Eluent A: 0.01 M H₃PO₄, Eluent B: Acetonitril, Gradient: → 0.5 min 90%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A.

5

Methode 3 (HPLC): Säule: Kromasil C18 60*2 mm, L-R Temperatur: 30°C; Fluss: 0.75 ml/min; Eluent A: 0.005 M HClO₄, Eluent B: Acetonitril, Gradient: → 0.5 min 98%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A.

10

Methode 4 (HPLC): Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm; Säulenofen: 50°C; Fluss: 0.6 ml/min; Eluent A: 0.6 g 30%ige Salzsäure/ 1 Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0.0 min 90%A → 4.0 min 10%A → 9 min 10%A.

15

Methode 5 (LC-MS): Instrument Micromass Quattro LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%A → 4 min 90%A → 6 min 90%A

20

Methode 6 (LC-MS): Instrument Micromass Platform LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%A → 4 min 90%A → 6 min 90%A.

25

Methode 7 (LC-MS): Instrument Micromass Quattro LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%A → 1 min 5%A → 5 min 90%A → 6 min 90%A

30

Methode 8 (HPLC): Säule: 250*4 mm, Kromasil 100, C-18, 5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 1 ml/min; Eluent: Acetonitril 15% und 0.2 %ige Perchlorsäure 85%; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9 (LC-MS): Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 5.0 min 10%B → 6.0 min 10%B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 10 (LC-MS): ZMD Waters; Säule: Inertsil ODS3 50 mm x 2.1 mm, 3 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%B → 12 min → 100 %B → 15 min 100%B.

Methode 11 (LC-MS): MAT 900, Finnigan MAT, Bremen; Säule: X-terra 50mm x 2.1 mm, 2.5 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.01 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.01 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10 %B → 15 min → 90 %B → 30 min 90%B.

Methode 12 (LC-MS): TSQ 7000, Finnigan MAT, Bremen; Säule: Inertsil ODS3 50 mm x 2.1 mm, 3 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 15%B → 15 min → 100%B → 30 min 100%B.

Methode 13 (LC-MS): 7 Tesla Apex II mit externer Elektrospray-Ionenquelle, Bruker Daltronics; Säule: X-terra C18 50 mm x 2.1 mm, 2.5 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%B → 13 min → 100%B → 15 min 100%B.

Methode 14 (HPLC): Säule: X-Terra™ der Firma Waters, RP₈, 5 µm, 3.9x150 mm; Start: 95%A, 5%B; 12 min: 5%A, 95%B. Eluent A: Wasser + 0.01% Trifluoressigsäure; Eluent B: Acetonitril + 0.01 % Trifluoressigsäure; Fluss: 1.2 ml/min.

X 9

Methode 15 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35 °C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 16 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 2.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35 °C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 2.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 17 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 18 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35 °C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 19 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B:

Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45 °C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

5

Methode 20 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45 °C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10

Methode 21 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100 ; Säule: UPTISPHERE HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

15

Methode 22 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0%B → 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50 °C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

20

Methode 23 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro- RP Mercury 20x4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A (Fluss: 1 ml/min) → 2.5 min 30%A (Fluss: 2 ml/min) → 3.0 min 5%A (Fluss: 2 ml/min) → 4.5 min 5%A (Fluss: 2 ml/min); Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

25

30

Methode 24 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro- RP Mercury 20x4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A (Fluss: 1 ml/min) $\rightarrow$ 2.5 min 30%A (Fluss: 2 ml/min) $\rightarrow$ 3.0 min 5%A (Fluss: 2 ml/min) $\rightarrow$ 4.5 min 5%A (Fluss: 2 ml/min); Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 25 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 μ m; Eluent A: Wasser + 500 μ l 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 μ l 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 70%B $\rightarrow$ 4.5 min 90%B; Ofen: 50 °C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 26 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 μ m; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A $\rightarrow$ 0.2 min 100%A $\rightarrow$ 2.9 min 30%A $\rightarrow$ 3.1 min 10%A $\rightarrow$ 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

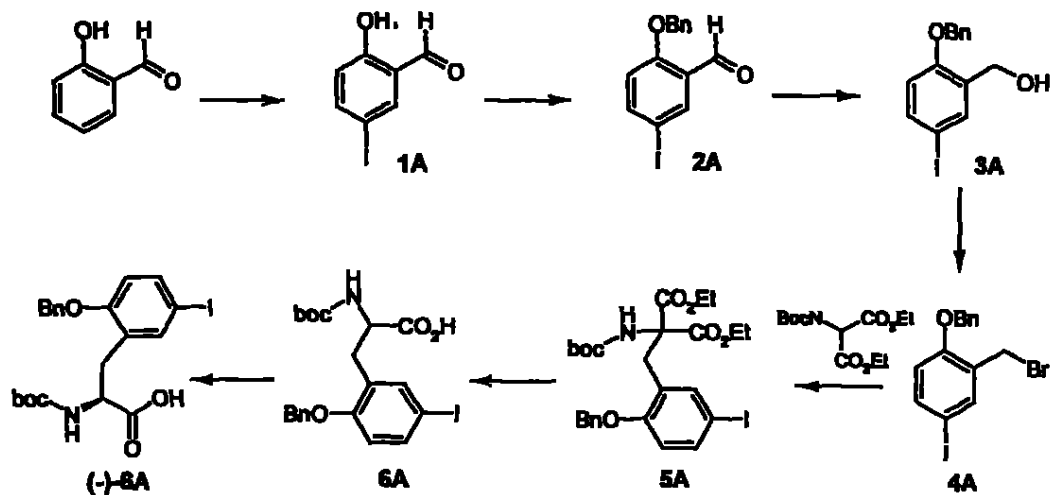
Chemische Synthese der Beispiele

Synthese der Ausgangsverbindungen:

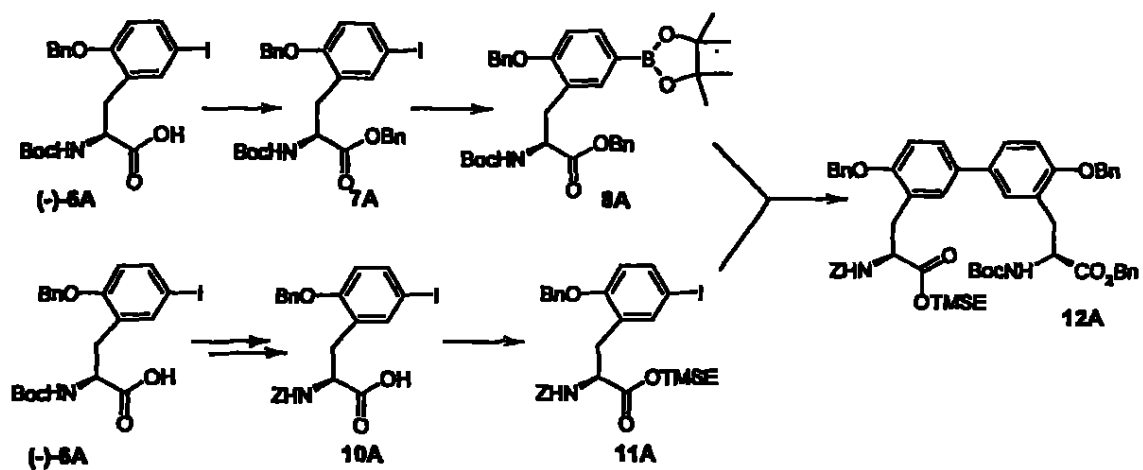
25

Synthese von substituierten Phenylalaninderivaten am Beispiel von (-)-3-(2-Benzylloxy-5-iodophenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure [(-)-6A]

- 64 -

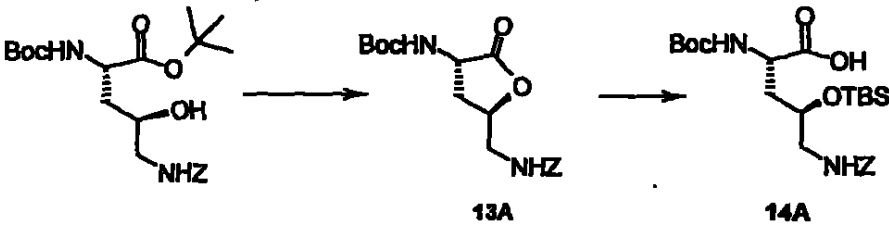


5 **Synthese von geschützten Biphenyl-bisaminosäuren am Beispiel von 2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonyl-2(S)-tert-butoxycarbonyl-amino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2(S)-trimethylsilanyl-ethyl-ester (12A)**

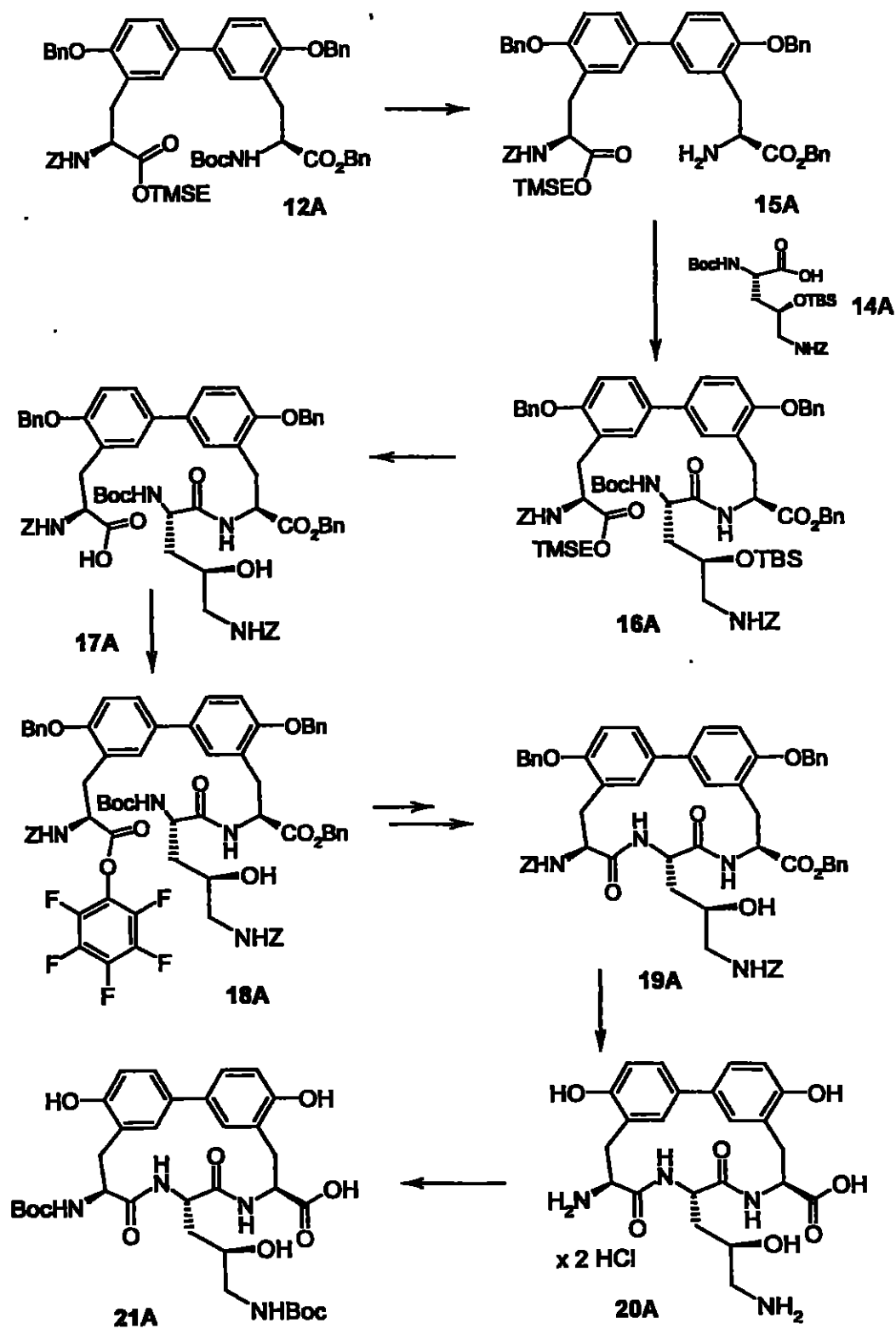


10

Synthese geschützter Hydroxyornithinderivate am Beispiel von 5-Benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-pentansäure (14A)



5 Synthese geschützter Biphenomycin-Derivate am Beispiel von (8*S*,11*S*,14*S*)-14-
 [(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-
 propyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-
 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (21A)

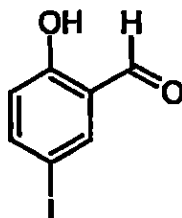


Ausgangsverbindungen

Beispiel 1A

2-Hydroxy-5-iod-benzaldehyd

5



10 Zu einer Lösung von 188 g (1.54 mol) Salicylaldehyd in 1 l wasserfreiem Dichlormethan in einem ausgeheizten Kolben wird eine Lösung von 250 g (1.54 mol) Iodchlorid in 600 ml wasserfreiem Dichlormethan unter Argon über 2 h zugetropft. Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird eine gesättigte wässrige Natriumsulfit-Lösung unter kräftigem Rühren hinzugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, einmal mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand

15 aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 216 g (57% d. Th.) des Produktes.

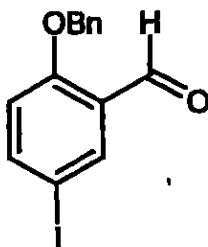
LC-MS (ESI, Methode 10): $m/z = 246$ (M-H)⁻.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.7$ (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.83 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

20

Beispiel 2A

2-Benzyloxy-5-iodbenzaldehyd



Zu einer Lösung von 100 g (0.40 mol) 2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd (Beispiel 1A) in 1.5 l Dimethylformamid werden 67.2 g (0.48 mol) Kaliumcarbonat und nach wenigen Minuten 51 ml (0.44 mol) Benzylchlorid hinzugegeben. Das Reaktions-

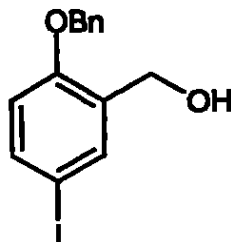
5 gemisch wird 24 h bei 120°C unter Rückfluss gerührt. Nach weiteren 24 h Rühren bei RT und Zugabe von 1.5 l Wasser kristallisiert ein Feststoff aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wird aus 230 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 122.9 g (90% d. Th.) des Produktes.

10 LC-MS (ESI, Methode 10): $m/z = 338 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.18$ (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.78 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.4 (s, 1H).

Beispiel 3A

15 (2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-methanol



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 33.98 g (100.5 mmol) 2-Benzyloxy-5-iod-

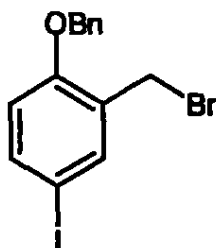
20 benzaldehyd (Beispiel 2A) in 200 ml Dichlormethan werden 100 ml einer 1 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Dichlormethan zugegeben. Nach 2 h Rühren bei 0°C wird unter Kühlung eine gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung hinzugegeben (stark exotherme Reaktion) und das Reaktionsgemisch 2 h weiter gerührt. Nach Abtrennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit Wasser

25 und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Man erhält 31.8 g (93% d. Th.) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.17 (t, 1H), 4.68 (d, 2H), 5.1 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.54 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H).

Beispiel 4A

5 1-Benzylloxy-2-bromomethyl-4-iodbenzol

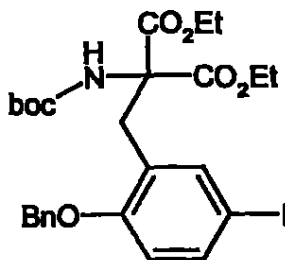


10 Zu einer Lösung von 35 g (103 mmol) (2-Benzylloxy-5-iod-phenyl)-methanol (Beispiel 3A) in 350 ml Toluol werden bei 40°C 3.3 ml (35 mmol) Phosphortribromid hinzuge tropft. Innerhalb von 15 min wird die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 100°C erhöht und weitere 10 min bei dieser Temperatur geführt. Nach Abkühlung werden die beiden Phasen getrennt. Die organische Phase wird zweimal mit destilliertem Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung
15 gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Ausbeute beträgt 41 g (99% d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.45 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.30 (m, 8H).

Beispiel 5A

20 2-(2-Benzylloxy-5-iod-benzyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-malonsäure-diethylester

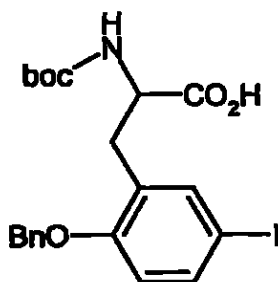


Zu einer Lösung von 28 g (101.7 mmol) 2-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]malon-
säure-diethylester und 7.9 ml (101.7 mmol) Natriumethylat in 300 ml Ethanol
werden 41 g (101.7 mmol) von 1-Benzyl-2-brommethyl-4-iodbenzol (Beispiel
5 4A) hinzugegeben. Nach 3 h Rühren bei RT saugt man das ausgefallene Produkt ab.
Nach Trocknung im Vakuum werden 55 g (90% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.12 (t, 6H), 1.46 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 3.8-3.9 (m,
2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 5.0 (s, 2H), 5.7 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.28-7.4 (m, 6H), 7.4
(dd, 1H).

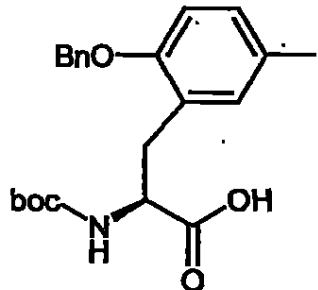
Beispiel 6A

(+/-)-3-(2-Benzyl-5-iod-phenyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure



Zu einer Suspension von 58 g (97 mmol) 2-(2-Benzyl-5-iod-benzyl)-2-*tert*-
butoxycarbonylamino-malonsäurediethylester (Beispiel 5A) in 800 ml eines
Gemisches von Ethanol und Wasser (7:3) werden 400 ml 1 N Natronlauge hinzu-
gegeben. Nach 3 h unter Rückfluss wird der pH-Wert der Reaktionsmischung nach
20 Abkühlung auf Raumtemperatur mit konz. Salzsäure auf ca. pH 2 eingestellt. Die
Reaktionsmischung wird eingedampft. Der Rückstand wird in MTBE und Wasser
aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert. Die
vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und
eingeeengt. Nach Trocknung im Vakuum erhält man 47 g (97% d. Th.) des Produkts.

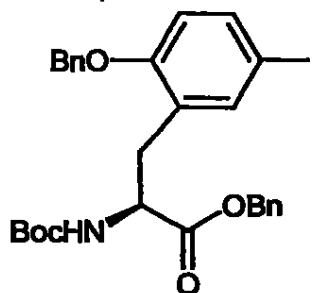
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ = 1.32 (s, 9H), 2.68 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 4.25 (m,
1H), 5.15 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 3H).

Beispiel (-)-6A**3-(2-Benzoyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure**

5

Das Racemat aus Beispiel 6A [(+/-)-3-(2-Benzoyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure] wird an einer chiralen stationären Kieselgelphase, basierend auf dem Selektor aus Poly(*N*-Methacryloyl-L-Leucin-dicyclopropylmethylamid), mit einem Gemisch aus *i*-Hexan/Ethylacetat als Elutionsmittel getrennt. Das zuerst eluierte Enantiomer (98.9% ee) ist in Dichlormethan rechtsdrehend ($[\alpha]_D^{21}$: + 3.0°, $c = 0.54$, Dichlormethan) und entspricht dem (*R*)-Enantiomer Beispiel (+)-6A, wie durch Einkristallröntgenstrukturanalyse bestimmt wurde. Die Reinheit des zweiten, linksdrehenden Enantiomers Beispiel (-)-6A, d.h. des (*S*)-Enantiomers, beträgt > 99% ee.

15

Beispiel 7A**3-(2-Benzoyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure benzylester**

20

Unter Argon werden 10 g (20.11 mmol) (-)-3-(2-Benzoyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure [Beispiel (-)-6A] in 200 ml Acetonitril gelöst. Dazu werden 246 mg (2.01 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 4.16 ml (40.22 mmol) Benzylalkohol hinzugefügt. Die Mischung wird auf -10°C abgekühlt und mit 4.63 g (24.13 mmol) EDC versetzt. Man lässt alles langsam auf RT kommen und rührt über Nacht. Nach ca. 16 h wird das Gemisch im Vakuum einrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Ausbeute: 10.65 g (88% d. Th.).

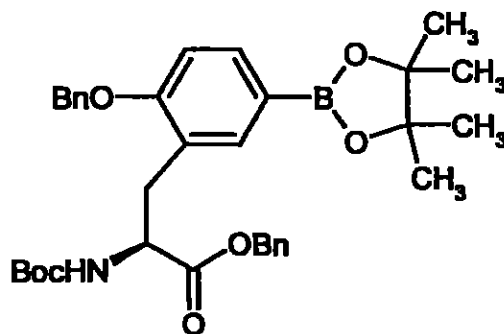
HPLC (Methode 3): $R_t = 6.03$ min; LC-MS (Methode 9): $R_t = 4.70$ min

MS (DCI): $m/z = 605$ ($M+NH_4$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.38$ (s, 9H), 2.97 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 4.50-4.70 (m, 1H), 5.00-5.10 (m, 4H), 5.22 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.28-7.36 (m, 7H), 7.37-7.52 (m, 5H).

Beispiel 8A

3-[2-Benzoyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester



Zu einer Lösung von 10.30 g (17.53 mol) 3-(2-Benzoyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 7A) in 70 ml DMSO werden 5.15 g (52.60 mmol) Kaliumacetat zugegeben. Die Mischung wird deoxygeniert, indem durch die kräftig gerührte Lösung 15 min lang Argon durchgeleitet wird. Dann werden 5.17 g (20.16 mmol) Bis(pinacolato)diboran und 515 mg (0.70 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Unter

leichtem Argonstrom wird nun auf 80°C erhitzt und nach 6 h wieder abgekühlt. Die Mischung wird säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Vorhandene Reste an DMSO werden per Kugelrohrdestillation abgetrennt. Der Rückstand wird erneut säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan:Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.15 g (79% d. Th.).

HPLC (Methode 3): $R_t = 6.26$ min.

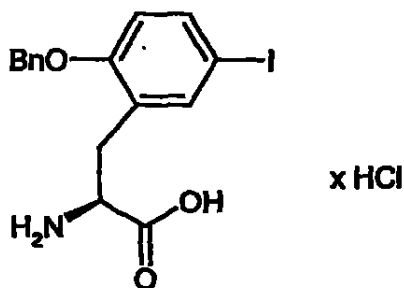
LC-MS (Methode 6): $R_t = 5.93$ und 6.09 min.

MS (EI): $m/z = 588$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (s, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 2.91-3.10 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 1H), 5.05 (dd, 2H), 5.11 (dd, 2H), 5.30 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.27-7.37 (m, 7H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H).

Beispiel 9A

2(S)-Amino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure Hydrochlorid



12 g (24.13 mmol) 3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure [Beispiel (-)-6A] werden unter Argon in 60 ml 4 M Salzsäure-Lösung in Dioxan gegeben und 2 h bei RT geführt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 10.47 g (100 % d. Th.).

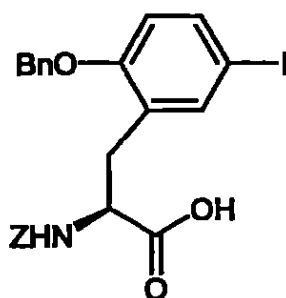
HPLC (Methode 3): $R_t = 4.10$ min.

MS (EI): $m/z = 398$ (M+H-HCl)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.17-3.31 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.69 (d, 1 H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.66 (br.s, 2H).

5 **Beispiel 10A**

2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure



10 Eine Lösung aus 10.46 g (24.13 mmol) 2(S)-Amino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure Hydrochlorid (Beispiel 9A) in DMF wird mit 9.25 ml (53.09 mol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Dazu gibt man 6.615 g (26.54 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)succinimid (Z-OSuc) zu. Die resultierende Lösung wird über Nacht gerührt und dann im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird
15 in Dichlormethan aufgenommen und jeweils zweimal mit 0.1 N Salzsäurelösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingengt. Die Mischung wird durch Säulen-
chromatographie an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 9:1 bis 8:2) gereinigt.

20 Ausbeute: 8.30 g (65% d. Th.).

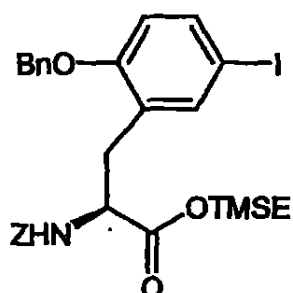
HPLC (Methode 3): *R_t* = 5.01 min.

MS (EI): *m/z* = 532 (*M*+H)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 3.14-3.3 (m, 2 H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.88 (d, 1 H), 7.20-7.56 (m, 12 H), 7.62 (d, 1 H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 11A

2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester



5

8.35 g (15.7 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure (Beispiel 10A) werden in 150 ml THF vorgelegt und mit 2.14 g (18.07 mmol) 2-Trimethylsilylethanol und 250 mg (2.04 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Mischung wird auf 0° abgekühlt und mit 2.38 g (2.95 ml, 18.86 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, gelöst in 40 ml THF, versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt und zur Aufarbeitung im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und jeweils zweimal mit 0.1 N Salzsäurelösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die Mischung wird säulenchromatographisch (Silicagel, Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 9:1 bis 8:2) gereinigt.

10

Ausbeute: 8.2 g (83% d. Th.).

HPLC (Methode 3): $R_t = 6.42$ min

MS (EI): $m/z = 532$ ($M+H$)⁺.

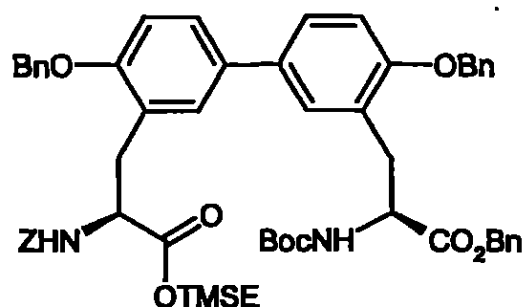
20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.01$ (s, 9H), 0.88 (t, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 4.04-4.17 (m, 2H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 4H), 5.44 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.25-7.33 (m, 7 H), 7.37 (dd, 4H), 7.45 (dd, 1H).

Beispiel 12A

2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonyl-2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester

5

**Methode A:**

Zu einer Lösung von 0.316 g (0.5 mmol) 2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 11A) in 2.5 ml entgastem DMF werden unter Argon bei RT 45.8 mg (0.05 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid (PdCl₂(dppf)) und 0.325 g (1.0 mmol) Cäsiumcarbonat hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 40°C erhitzt. Innerhalb von 30 min wird eine Lösung von 0.294 g (0.5 mmol) 3-[2-Benzyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 8A) in 2.5 ml entgastem DMF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 40°C und weitere 2 h bei 50°C geführt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (30/1) gereinigt. Man erhält 0.320 g (66% d. Th.) des Produktes.

Methode B:

Eine Lösung von 6.99 g (11.06 mmol) 2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 11A)

und 6.50 g (11.06 mmol) 3-[2-Benzoyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 8A) in 40 ml DMF wird entgast, indem Argon durchgeleitet wird (ca. 30 min). Anschließend gibt man 812 mg (1.11 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) und 7.21 g (22.13 mmol) Cäsiumcarbonat dazu. Das Reaktionsgemisch wird mit Argon leicht überströmt und für 2.5 h auf 80°C erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt und säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) gereinigt. Vor der kompletten Einengung zur Trockne wird die Mischung mit Diisopropylether versetzt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.54 g (61% d. Th.).

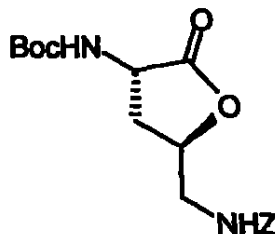
HPLC (Methode 3): $R_t = 7.65$ min

MS (EI): $m/z = 987$ ($M+\text{Na}$), 965 ($M+\text{H}$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 1.37 (s, 9H), 3.02-3.35 (m, 4H), 4.06-4.25 (m, 2H), 4.55-4.73 (m, 2H), 4.98-5.18 (m, 8H), 5.40 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.88-7.00 (m, 2H), 7.19-7.39 (m, 20H), 7.42-7.53 (m, 4H).

Beispiel 13A

*N*⁶-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*⁵-(benzyloxycarbonyl)-(2*S*,4*R*)-hydroxyornithinlacton



Eine Lösung von 7.60 g (17.3 mmol) 5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentansäure-*tert*-butylester (Darstellung beschrieben in *Org. Lett.*, 2001, 3, 20, 3153-3155) in 516 ml Dichlormethan und 516 ml Trifluoressigsäure wird 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft.

Das zurückbleibende Rohprodukt wird in 2.6 l wasserfreiem Methanol gelöst und unter Rühren bei 0°C werden 6.3 g (28.8 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat und 7.3 ml (52.43 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Nach 15 h wird die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand in 1 l Essigsäureethylester aufgenommen. Nach

5 Trennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit einer 5%-igen Zitronensäure-Lösung, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Toluol/Aceton (5/1) gereinigt. Man erhält 4.92 g (78% d. Th.) des Produktes.

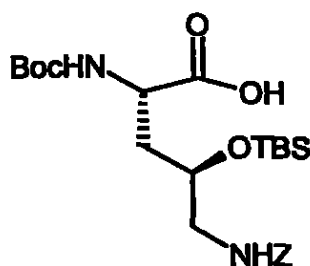
10 LC-HR-FT-ICR-MS (Methode13): ber. für $C_{18}H_{28}N_3O_6$ ($M+NH_4$)⁺ 382.19726
gef. 382.19703.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 5.0-5.15 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 5H).

15

Beispiel 14A

5-Benzylloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pentansäure



20

Methode A:

Zu einer Lösung von 0.73 g (2 mmol) *N*²-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*⁵-(benzyloxycarbonyl)-(2*S*,4*R*)-hydroxyormithinlacton (13A) in 50 ml 1,4-Dioxan werden bei 0°C

25 2 ml 1 M Natronlauge hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Zu dieser Lösung werden 1.12 ml (8 mmol) Triethylamin hinzugegeben und nach einer kurzen

5 Zeit 1.38 ml (6 mmol) Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyl-dimethylsilylester zuge-
tropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan
verdünnt. Die organische Phase wird mit 1 N Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen,
über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird in 7.4 ml 1,4-
10 Dioxan gelöst und mit 36.2 ml 0.1 N Natronlauge versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT
wird die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand in Wasser und Essig-
säureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit
Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über
Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 0.90 g (90% d. Th.) des
10 Produktes.

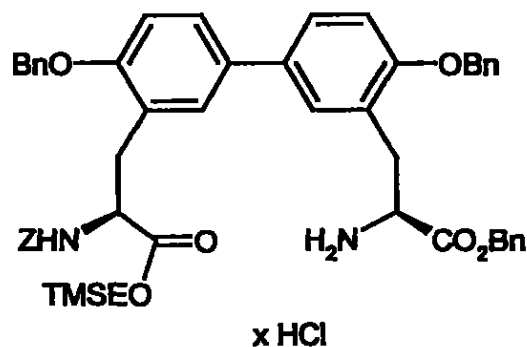
Methode B:

15 Eine Lösung von 14.0 g (38 mmol) 2(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-5-
nitro-pentansäure-benzylester in 840 ml Ethanol/Wasser 9/1 wird mit 1.96 g Palla-
dium auf Kohle (10%ig) versetzt und unter Normaldruck 24 h bei RT hydriert. Es
wird über Kieselgur filtriert, und das Filtrat wird mit 14.7 g (114 mmol) Diiso-
propylethylamin versetzt. Anschließend werden 11.4 g (45.6 mmol) *N*-
(Benzyloxycarbonyloxy)-succinimid hinzugegeben, und es wird 4 h bei RT gerührt.
Die Lösung wird eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und
20 zweimal mit 0.1 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt
und mit 14.7 g (114 mmol) Diisopropylamin alkalisch gestellt. Die Lösung wird auf
0°C gekühlt, mit 30.1 g (114 mmol) Trifluormethansulfonsäure-dimethyl-*tert*-butyl-
silylester versetzt und bei RT 2.5 h gerührt. Die organische Phase wird mit
gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat ge-
25 trocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in 50 ml Dioxan gelöst, mit 200 ml 0.1N
Natronlauge versetzt und 3 h bei RT gerührt. Es wird mehrmals mit Essig-
säureethylester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden über
Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kiesel-
gel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 20/1, 9/1). Man erhält
30 8.11 g (43% d. Th.) des Produkts.
MS (ESI): $m/z = 497 (M+H)^+$.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 0.00 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.59 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.75-3.15 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.96 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (m, 5H), 12.37 (br. s, 1H).

5 Beispiel 15A

3-[3'-(2(*S*)-Amino-2-benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bis-benzyloxy-biphenyl-3-yl]-2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester Hydrochlorid



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.65 g (2.75 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 12A) in 50 ml wasserfreiem Dioxan werden 50 ml einer 4 M Salzsäure-Dioxan-Lösung über ca. 20 min hinzugegeben. Nach 3 h Rühren wird die Reaktionslösung eingedampft und im Hochvakuum getrocknet.

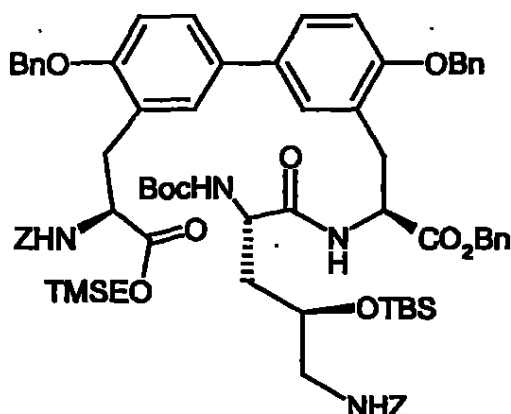
Ausbeute: 100% d. Th.

HPLC (Methode 3): R_t = 5.96 min.

MS (EI): m/z = 865 (M+H)⁺.

Beispiel 16A

2(*S*)-[5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-
 10 dimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyl-
 oxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-
 5 propionsäurebenzylester

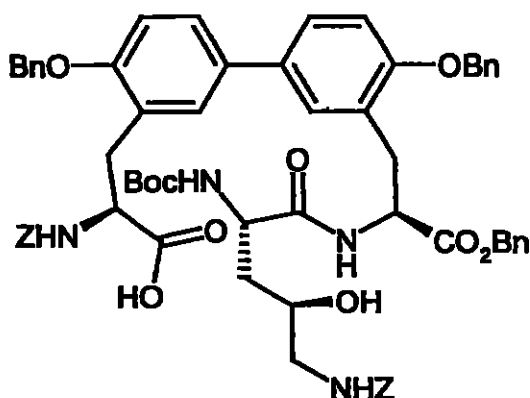


10 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 0.520 g (0.58 mmol) 3-[3'-(2(*S*)-Amino-2-
 benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bis-benzyloxy-biphenyl-3-yl]-2(*S*)-benzyloxycarbo-
 nylamino-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester Hydrochlorid (Beispiel 15A)
 und 0.287 g (0.58 mmol) 5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonyl-
 amino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-pentansäure (Beispiel 14A) in 7.3 ml
 15 wasserfreiem DMF werden 0.219 g (0.58 mmol) HATU und 0.082 g (0.63 mmol)
N,N-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei 0°C werden
 zusätzliche 0.164 g (1.26 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Das
 Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann
 eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die
 organische Phase wird dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger
 20 Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.
 Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Dichlor-
 methan/Essigsäureethylester (Gradient 30/1→20/1→10/1) gereinigt. Man erhält
 533 mg (66% d. Th.) des Produktes.

LC-MS (ESI, Methode 12): $m/z = 1342 (M+H)^+$, $1365 (M+Na)^+$.

Beispiel 17A

2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure

**Methode A:**

- 10 Zu einer Lösung von 0.360 g (0.27 mmol) 2(*S*)-[5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester (Beispiel 16A) in 22.5 ml wasserfreiem DMF werden 0.80 ml einer 1.0 M Lösung von Tetra-
- 15 butylammoniumfluorid in THF hinzugegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit einer 1.0 M Lösung Kaliumhydrogensulfat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 0.331 g des Rohproduktes. Das Rohprodukt
- 20 wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (ESI, Methode 10): $m/z = 1129 (M+H)^+$.

LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für $C_{65}H_{69}N_4O_{14} (M+H)^+$ 1129.48048

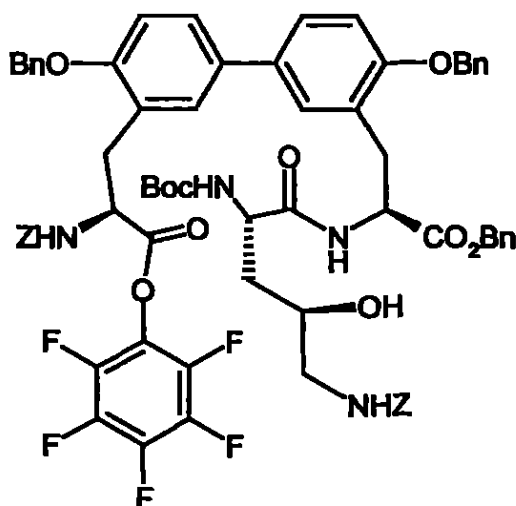
gef. 1129.48123.

Methode B:

Zu einer Lösung von 800 mg (0.6 mmol) 2(*S*)-[5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester (Beispiel 16A) in 26 ml absolutem DMF werden bei RT tropfenweise 1.8 ml 1N Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzugegeben. Nach 25 min bei RT wird auf 0°C gekühlt und mit viel Eiswasser versetzt. Es wird sofort mit Ethylacetat und etwas 1N Salzsäure-Lösung versetzt. Die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und 1 h im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Beispiel 18A

2(*S*)-(5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxypentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyl-ethoxy)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester

Methode A:

Zu einer auf -25°C gekühlten Lösung von 104 mg (92 µmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxypentanoyl-

amino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure (Beispiel 17A) in 3 ml Dichlormethan werden unter Argon 90 mg Pentafluorphenol (0.49 mmol), in wenig Dichlormethan gelöst, 1.1 mg 4-Dimethylaminopyridin (10 μ M) und 19.4 mg (0.10 mmol) EDC hinzugegeben. Nach 15 h Rühren wird das Reaktionsgemisch eingeeengt. Das
5 Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (ESI, Methode 11): $m/z = 1317$ ($M+Na$)⁺, 1295 ($M+H$)⁺.

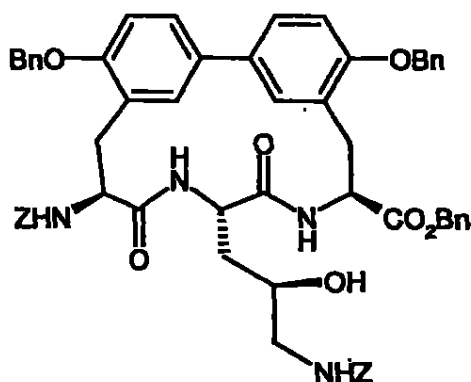
LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für $C_{71}H_{68}F_5N_4O_{14}$ ($M+H$)⁺ 1295.46467
gef. 1295.46430.

10 Methode B:

691 mg (Rohgemisch, ca. 0.6 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure (Beispiel 17A) werden in 25 ml Dichlormethan vorgelegt und mit
15 547.6 mg (2.98 mmol) Pentafluorphenol, gelöst in 6 ml Dichlormethan, versetzt. Man fügt 7.3 mg (0.06 mmol) DMAP hinzu und kühlt auf -25°C (Ethanol/Kohlendioxid-Bad). Bei -25°C werden 148 mg (0.774 mmol) EDC hinzugefügt. Die Mischung erwärmt sich über Nacht langsam auf RT. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum kurz getrocknet. Das Rohprodukt
20 wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Beispiel 19A

5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonylamino-11(*S*)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicos-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäurebenzylester

**Methode A:**

- 10 Zu einer Lösung von 119.3 mg 2(*S*)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-tert-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorphenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester (Beispiel 18A) in 2.7 ml 1,4-Dioxan werden 4 ml einer 4 M Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan hinzugegeben. Bis zum Reaktionsende werden weitere 1.5 ml 4 M Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan zugegeben. Die Reaktionslösung
- 15 wird eingedampft und zweimal mit Chloroform codestilliert. Das Rohprodukt (LC-HR-FT-ICR-MS, Methode 13: ber. für C₆₆H₆₀F₅N₄O₁₂ (M+H)⁺ 1195.41224, gef. 1195.41419) wird in 100 ml Chloroform gelöst und über 3 h zu einer sehr gut gerührten Suspension von 200 ml Chloroform und 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h
- 20 kräftig gerührt. Nach Trennung der zwei Phasen wird die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%-iger wässriger Zitronensäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.
- 25 Ausbeute: 60.5 mg (65% d. Th.)

LC-MS (ESI, Methode 11): $m/z = 1011$ ($M+H$)⁺.

Methode B:

Circa 0.595 mmol 2(*S*)-(5-Benzylloxycarbonylamino-2(*S*)-tert-butoxycarbonyl-
5 amino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxy-
carbonyl-amino-2-pentafluorophenylloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-
benzylester (Beispiel 18A) werden in 8 ml Dioxan gelöst und dann bei 0°C mit 16 ml
4 N Salzsäure-Lösung in Dioxan tropfenweise versetzt. Nach 45 min erfolgt erneute
Zugabe von 6 ml 4 N Salzsäure-Lösung in Dioxan und nach 15 min nochmals 8 ml.
10 Die Mischung wird 30 min bei 0°C gerührt, bevor die Reaktionslösung schonend
eingeeengt, mit Chloroform codestilliert (zweimal) und kurz im Hochvakuum
getrocknet wird. Das Rohprodukt (732 mg, 0.59 mmol) wird in 1000 ml Chloroform
gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 6 ml Triethylamin in 50 ml
Chloroform versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das
15 Gemisch schonend im Vakuum einrotiert und der Rückstand in Acetonitril verrührt.
Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und im
Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 360 mg (60 % d. Th.).

MS (EI): $m/z = 1011$ ($M+H$)⁺.

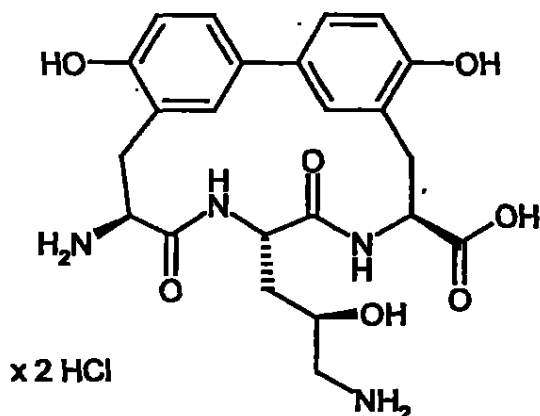
20 HPLC (Methode 3): $R_t = 5.59$ min.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): $\delta = 1.52-1.65$ (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.82-
3.01 (m, 3H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.57-3.68 (m, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H),
4.64-4.71 (m, 1H), 4.73-4.85 (m, 2H), 4.88-5.00 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 5.14-5.20 (m,
4H), 6.29 (d, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H), 7.21-7.40 (m, 20H), 7.41-7.48 (m, 9H), 8.77 (d,
25 1H), 8.87 (d, 1H).

Beispiel 20A

14(S)-Amino-11(S)-(3-amino-2(R)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäure Dihydrochlorid

5

**Methode A:**

Eine Lösung von 10 mg (9.9 μ M) 5,17-Bis-benzyloxy-14(S)-benzyloxycarbonylamino-11(S)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(R)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäurebenzylester (Beispiel 19A) und 50 μ l Ameisensäure in 10 ml Ethanol wird in Gegenwart von 10 mg Pd/C über 16 h unter Wasserstoff bei Normaldruck kräftig gerührt. Die Reaktionslösung wird eingedampft, der Rückstand in 1 N Salzsäure-Lösung aufgenommen und filtriert. Das Rohprodukt wird über eine RP 18 Kartusche mit Acetonitril/Wasser gereinigt. Man erhält 2 mg (42.8% d. Th.) des Produktes.

Methode B:

Es werden 200 mg (0.20 mmol) 5,17-Bis-benzyloxy-14(S)-benzyloxycarbonylamino-11(S)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(R)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäurebenzylester (Beispiel 19A) in einem Gemisch aus 220 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 gegeben (Ethanol kann durch THF substituiert werden). Dazu gibt man 73 mg 10 %ige Palladium/Kohle (10 % Pd/C) und hydriert anschließend 15 h bei

Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird mit 4.95 ml 0.1 N wässriger Salzsäure versetzt und eingeeengt. Man verrührt den Rückstand mit 10 ml Diethylether und dekantiert ab. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 103 mg (95 % d. Th.).

HPLC (Methode 3): $R_t = 3.04$ min;

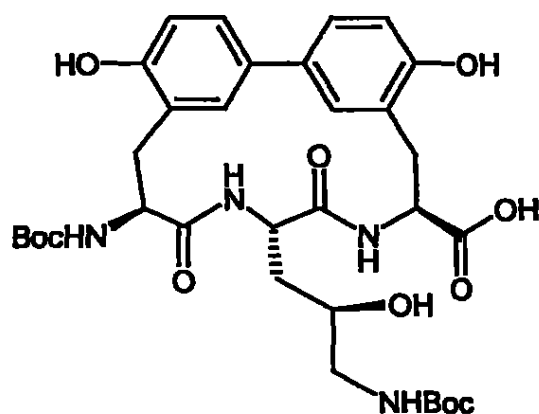
LC-MS (Methode 6): $R_t = 0.38$ min

MS (EI): $m/z = 473$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 2.06$ - 2.20 (m, 1H), 2.74 - 2.89 (m, 1H), 2.94 - 3.05 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.61 - 3.72 (m, 1H), 3.97 - 4.07 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.76 - 4.91 (m, 12H), 7.01 - 7.05 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.51 (d, 1H).

15 Beispiel 21A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*Tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



Methode A:

5.2 mg (9.5 μ mol) 14(*S*)-Amino-11(*S*)-(3-amino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-

1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäure Dihydrochlorid (Beispiel 20A)

5 werden unter Argon in trockenem Methanol (p.a., 0.5 ml) gelöst. Unter starkem Rühren werden bei Raumtemperatur zunächst eine wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 M, 100 μ l) und dann eine methanolische Lösung von Di-*tert*.-butylcarbonat (0.1 M, 570 μ l, 57 μ mol) zugetropft. Nach etwa 1-2 Tagen ist vollständiger Umsatz erreicht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Gelchromatographie [Sephadex LH-20; Methanol/1 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1:0.0001)] aufgereinigt. Man erhält 5.3 mg (83% d. Th.). Produkt.

HPLC/UV-Vis (Methode 14) R_t = 7.4 min.

$\lambda_{\max}$ (qualitativ) = ~193 nm(s), 206 (sh), 269 (m), ~284 (sh)

(H₂O/Acetonitril + 0.01% TFA [4:6]).

LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für C₃₃H₄₄N₄O₁₁ [M+H]⁺ 673.3079

gef. 673.3082.

Methode B:

20 50 mg (0.09 mmol) 14(*S*)-Amino-11(*S*)-(3-amino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-

1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäure Dihydrochlorid (Beispiel 20A)

werden in einem Gemisch von 8 ml Methanol/Wasser (9:1) vorgelegt. Dazu gibt man 1 ml 1 N Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend 80 mg (0.37 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 2 ml Methanol/Wasser (9:1). Es wird über Nacht bei RT geführt. Die Lösung wird zur Aufarbeitung mit 60 ml Ethylacetat und 30 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird einmal mit 0.1 normaler Salzsäure gewaschen, getrocknet und im Vakuum einrotiert.

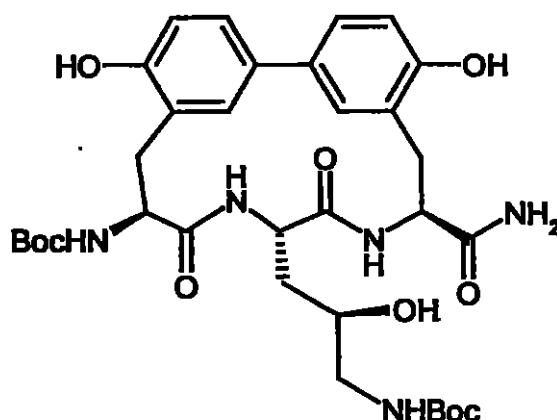
Ausbeute: 49 mg (79 % d. Th.).

30 LC-MS (Methode 9): R_t = 2.56 min.

MS (EI): m/z = 673 (M+H)⁺.

Beispiel 22A

***tert*-Butyl-(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-(aminocarbonyl)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropylcarbamate**

**Methode A:**

4.1 mg (6.1 μ mol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 21A) werden unter Argonschutzgasatmosphäre in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (p.a., 0.5 ml) gelöst. Nach Zugabe von festem Natriumdisulfit (6.1 μ mol) wird bei RT eine frisch zubereitete Lösung von Diisopropylethylamin (7.9 mg, 61 μ mol), Ammoniumchlorid (1.6 mg, 30 μ mol) und HATU (4.6 mg, 12.2 μ mol) in Dimethylformamid (0.5 ml, Lösung A) zugetropft. Bis zum vollständigen Eduktumsatz muss Lösung A noch zweifach zugegeben werden (nach 1.5 h Reaktionszeit und nach 2 h Reaktionszeit). Man rührt weitere 20 min und bricht die Reaktion dann durch Zugabe von Wasser (0.5 ml) ab. Das Reaktionsgemisch wird eingefroren und anschließend gefriergetrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Gelchromatographie [Sephadex LH-20; Methanol/Essigsäure (1:0.0001) dotiert mit Natriumdisulfit] aufgereinigt. Ausbeute: 2.2 mg (52% d. Th.).

HPLC-UV-Vis (Methode 14): R_t = 7.06 min.

λ_{max} (qualitativ) = ~202 nm (s), 268 (m), ~285 (sh). (H₂O/Acetonitril + 0.01% TFA [4:6]).

LC-HR-FT-ICR-MS (Methode 13): ber. für C₃₃H₄₆N₅O₁₀ [M+H]⁺ 672.3239
gef. 672.3239.

5

Methode B:

Unter Argon werden 49 mg (0.07 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*Tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 21A) in 1 ml DMF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu gibt man 42 mg (0.11 mmol) HATU hinzu und lässt 10 min bei 0°C nachrühren. 1.46 ml (0.73 mmol) einer 0.5 molaren Ammoniaklösung in Dioxan werden zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Nach ca. 18 h werden die gleichen Mengen an Reagenzien noch einmal dazu gegeben. Nach 3 Tagen wird das Gemisch im Vakuum einrotiert und mittels RP-HPLC präparativ gereinigt.

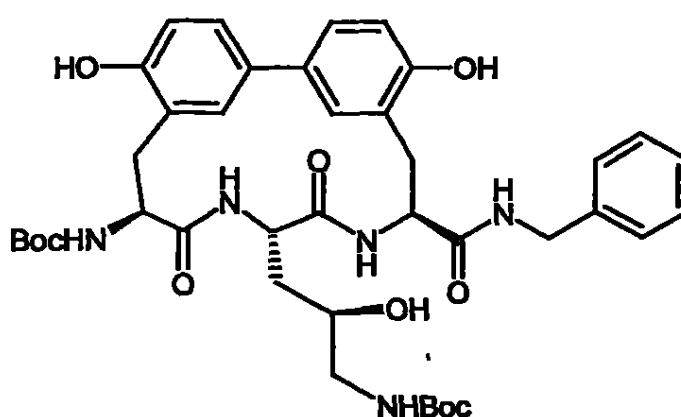
15

Ausbeute: 16 mg (33 % d. Th.).

HPLC (Methode 3): R_t = 3.83 min.

Beispiel 23A

20 *tert*-Butyl-(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[(benzylamino)carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropylcarbamate



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 7 mg (0.01 mmol) ((8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-

5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 21A) in 0.5 ml absolutem DMF werden unter Argon 7.9 mg (0.021 mmol) HATU zugegeben. Nach 10 min bei 0°C werden 2.3 mg (0.021 mmol) Benzylamin zugeben, und es wird über Nacht bei RT geführt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels präparativer RP-HPLC getrennt.

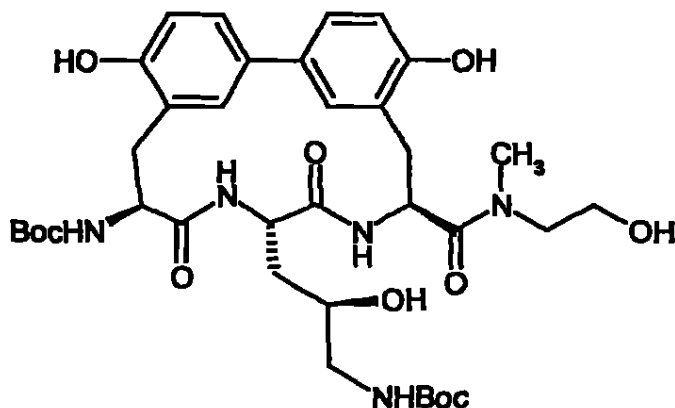
10 Ausbeute: 1.5 mg (18.9 % d. Th.).

LC-MS (Methode 6): $R_t = 4.4$ min.

MS (ESI-pos): $m/z = 785$ ($M+Na$)⁺, 762 ($M+H$)⁺.

Beispiel 24A

15 *tert*-Butyl-(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-8-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]carbonyl]-10,13-dioxo-9,12-di-aza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropylcarbammat



20

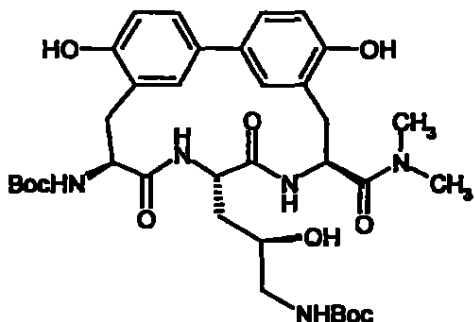
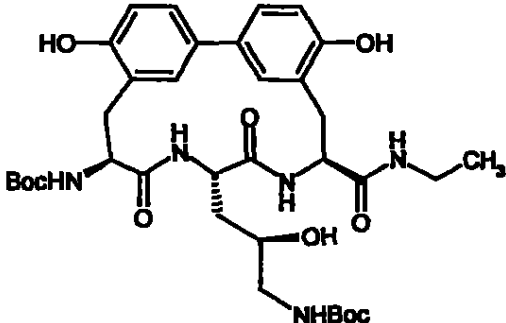
Unter Argon werden 15 mg (0.022 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-

1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 21A) in 0.5 ml DMF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu gibt man 10.2 mg (0.027 mmol) HATU und 8.64 mg (0.067 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und lässt 10 min bei 0°C nachrühren. 3.34 mg (0.045 mmol) 2-Methylaminoethanol werden hinzugegeben und über Nacht bei RT geführt. Das Reaktionsgemisch wird eingengt und mittels Gilson-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 3.8 mg (23% d. Th.).

LC-MS (Methode 21): $R_t = 3.90$ min.

10 In Analogie zu Beispiel 24A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 25A bis 32A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
25A		HPLC (Methode 3): $R_t = 3.15$ min.
26A		HPLC (Methode 3): $R_t = 3.18$ min.

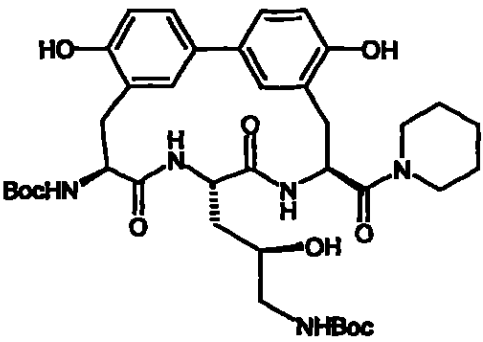
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
27A		HPLC (Methode 3): $R_t = 3.10 \text{ min.}$
28A		LC-MS (Methode 21): $R_t = 3.97 \text{ min.}$
29A		HPLC (Methode 4): $R_t = 4.15 \text{ min.}$
30A		HPLC (Methode 3): $R_t = 3.42 \text{ min.}$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
31A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.18 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 834$ $(M+H)^+$
32A		HPLC (Methode 4): $R_t = 4.16 \text{ min.}$

In Analogie zu Beispiel 24A können unter Verwendung von 2 Äquiv. HATU und 3 Äquiv. Amin die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 33A und 34A hergestellt werden.

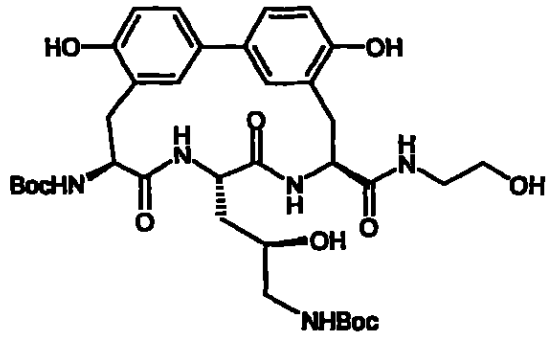
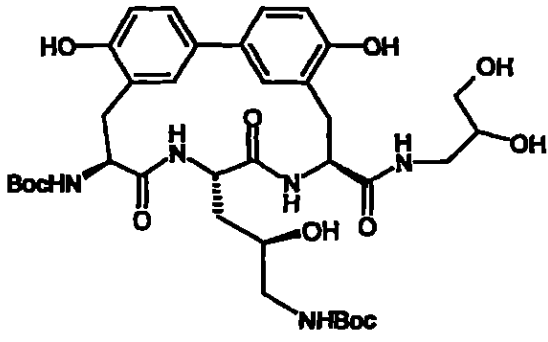
5

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
33A		HPLC (Methode 3): $R_t = 3.18 \text{ min.}$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
34A		HPLC (Methode 3): $R_t = 3.37 \text{ min.}$

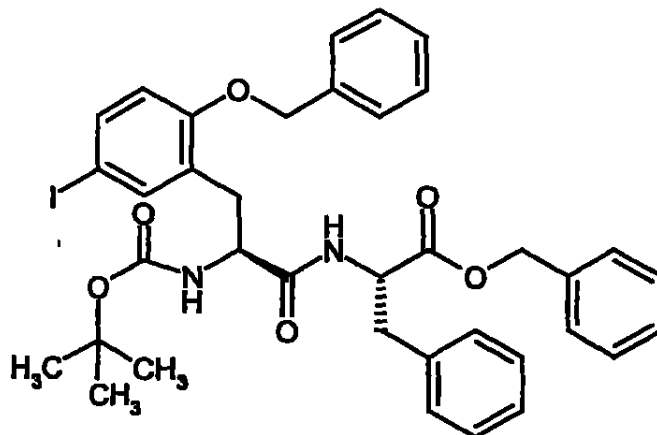
In Analogie zu Beispiel 24A können unter Verwendung von 2 Äquiv. HATU, 2 Äquiv. Amin und ohne Zugabe von DIPEA die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 35A und 36A hergestellt werden.

5

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
35A		HPLC (Methode 3): $R_t = 3.04 \text{ min}$
36A		HPLC (Methode 1): $R_t = 1.75 \text{ min.}$

Beispiel 37A

Benzyl-2-(benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-5-iod-L-phenylalanyl-L-phenylalaninat



5

0.4 g (0.8 mmol) 2-(Benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-5-iod-L-phenylalanin (Beispiel 6A) und 0.282 g (0.970 mmol, 1.2 Äquiv.) L-Phenylalaninbenzylester Hydrochlorid werden unter Argon in 6 ml DMF vorgelegt und nacheinander mit 0.382 g (1.01 mmol, 1.25 Äquiv.) HATU und 0.49 ml (0.36 mg, 2.8 mmol, 3.5 Äquiv.) Diisopropylethylamin bei RT versetzt. Die Mischung wird 12 Stunden bei RT nachgerührt. Nach Versetzen mit 150 ml Wasser fällt das Produkt in Form weißer Kristalle aus. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

10

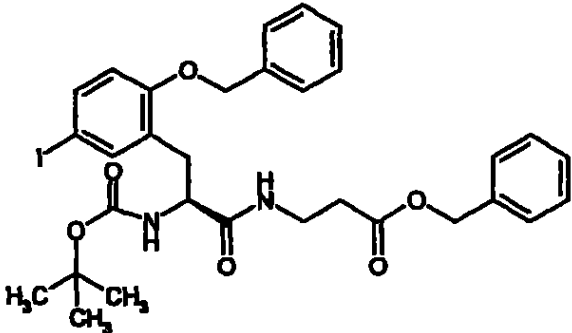
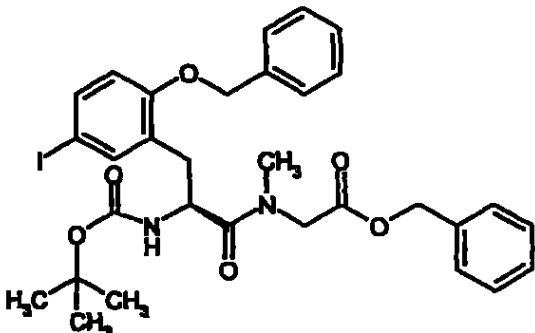
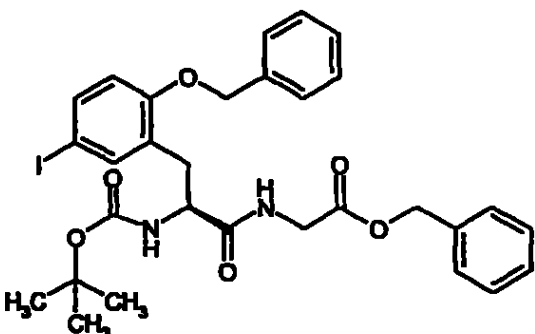
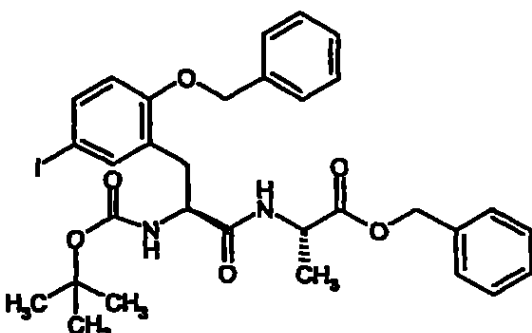
Ausbeute: 0.669 g (quant.)

15 LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.11$ min.

MS (EI): $m/z = 735$ ($M+H$)⁺

In Analogie zu Beispiel 37A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 38A bis 41A hergestellt werden.

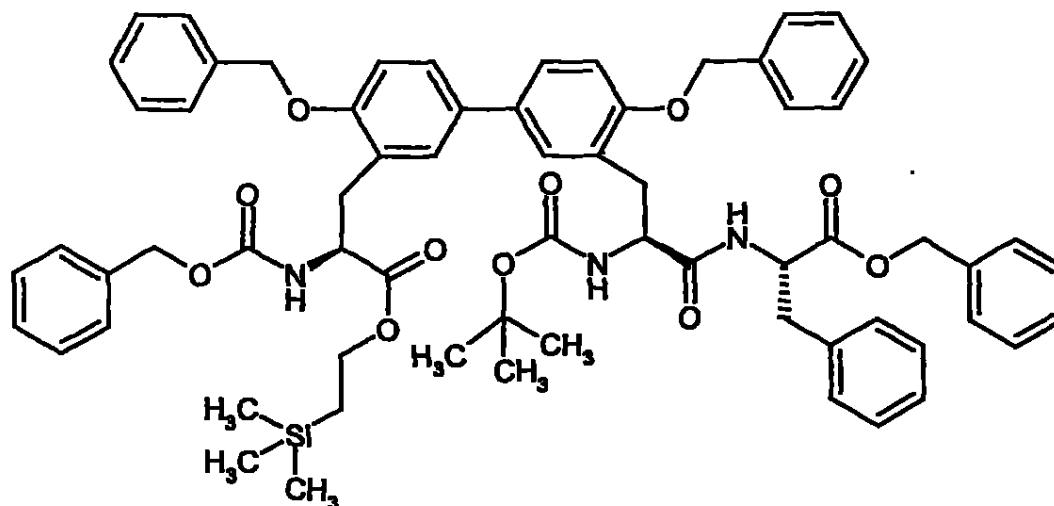
20

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
38A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.86 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 659$ $(M+H)^+$
39A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.96 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 659$ $(M+H)^+$
40A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.85 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 644$ $(M+H)^+$
41A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.93 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 659$ $(M+H)^+$

Beispiel 42A

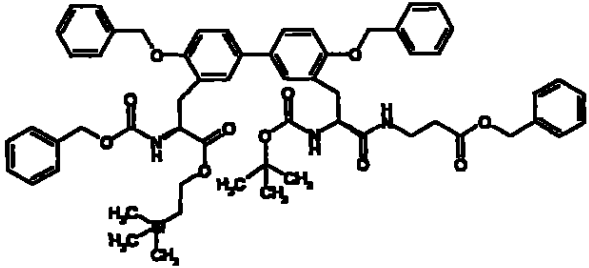
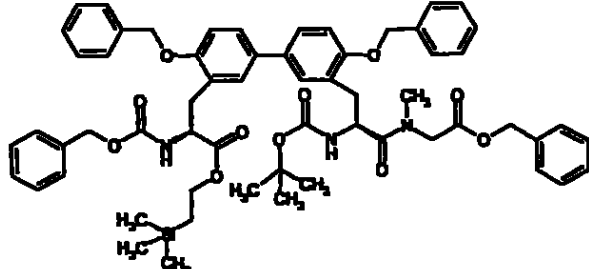
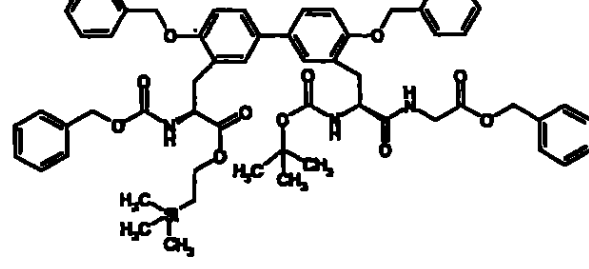
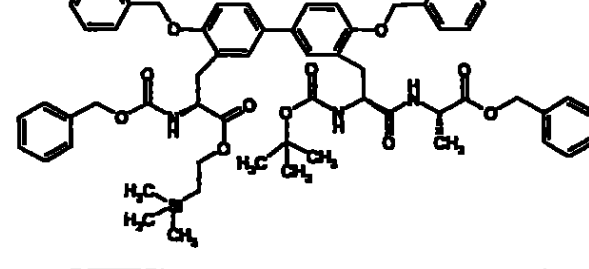
2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(S)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'-2-[tert-butoxycarbonylamino(3-amino-[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propanoat

5



- 0.593 g (0.939 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-N-[(benzyloxy)-carbonyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-L-phenylalaninat (Beispiel 84A) und 0.734 g (0.939 mmol) Benzyl-2-(benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-5-iod-L-phenylalanyl-L-phenylalaninat (Beispiel 37A) werden unter Argon in 6 ml DMSO gelöst. Die entstehende Lösung wird 30 min mit Argon gespült. Anschließend versetzt man mit 0.069 g (0.094 mmol, 0.1 Äquiv.) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid und 0.612 g (1.88 mmol, 2.0 Äquiv.) Cäsiumcarbonat. Nach 10-minütigem Spülen mit Argon erhitzt man für 3 Tage bei 80°C, wobei weiterhin mit Argon gespült wird. Nach Abkühlen auf RT reinigt man die Rohlösung durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1). Anschließend werden die eingeengten produkthaltigen Fraktionen über eine präparative RP-HPLC gereinigt.
- Ausbeute: 0.367 g (29 % d. Th.)
- LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.50$ min.

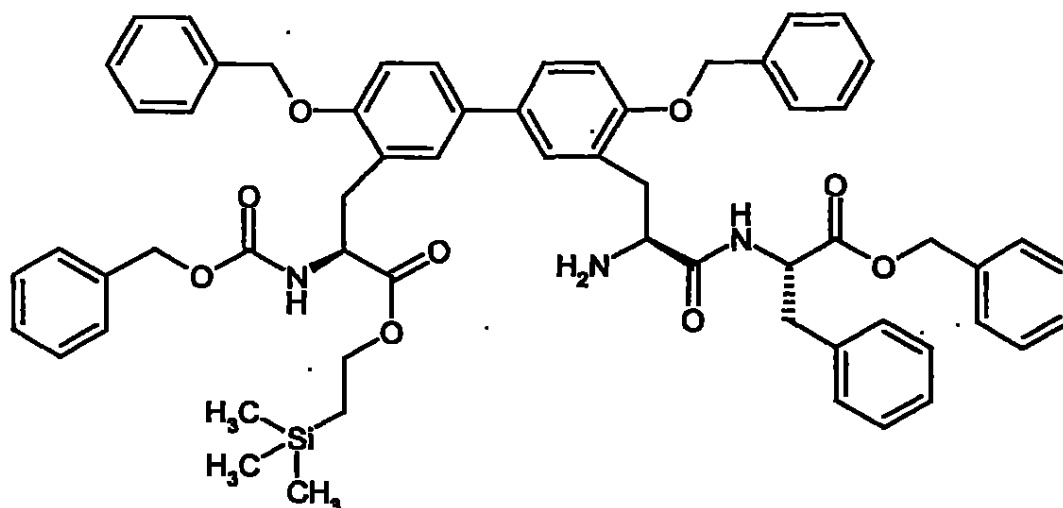
In Analogie zu Beispiel 42A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 43A bis 46A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
43A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.39$ min. MS (EI): $m/z = 1036$ $(M+H)^+$
44A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.42$ min. MS (EI): $m/z = 1036$ $(M+H)^+$
45A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.38$ min. MS (EI): $m/z = 1022$ $(M+H)^+$
46A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.40$ min. MS (EI): $m/z = 1036$ $(M+H)^+$

Beispiel 47A

**2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(S)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[amino(3-amino-
[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-
biphenyl-3-yl]]propanoat**

5



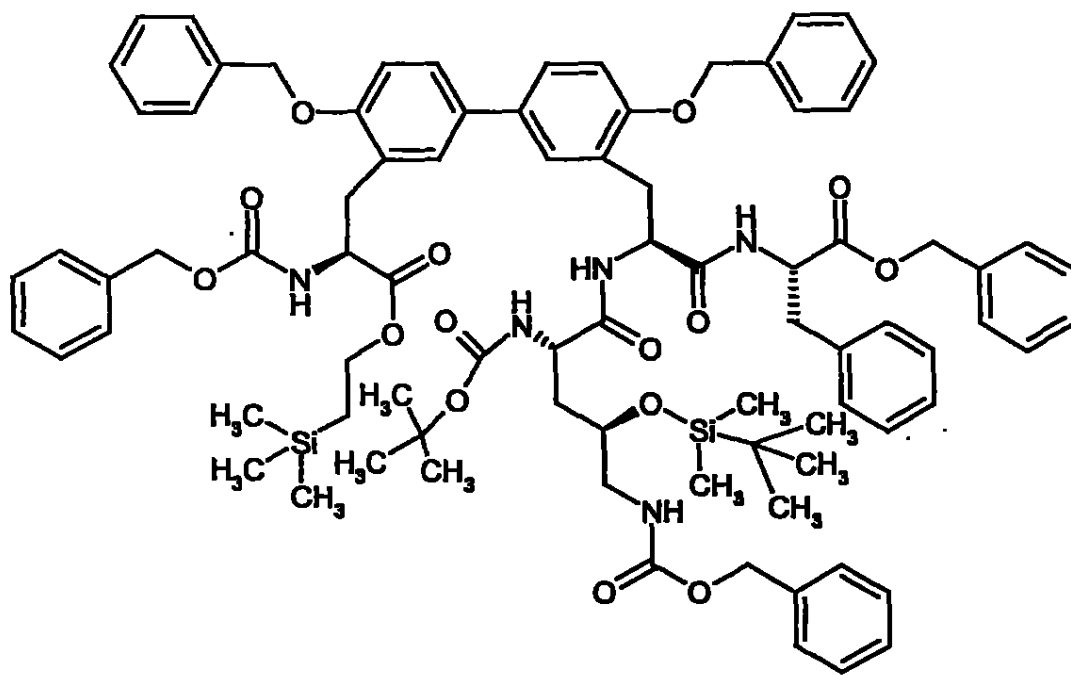
0.37 g (0.27 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(S)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[*tert*-butoxycarbonylamino(3-amino-[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxo-
10 [propyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propanoat (Beispiel 42A) wird unter Argon in 10 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und 3 h bei RT geführt. Man engt am Rotationsverdampfer ein und trocknet im Vakuum. Das Rohprodukt wird ohne weitere Charakterisierung weiter umgesetzt.

15 In Analogie zu Beispiel 47A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 48A bis 51A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur
48A	<chem>CC(C)(C)COC(=O)C(NC(=O)OCc1ccccc1)Cc2ccc(Oc3ccccc3)cc2-c4ccc(Oc5ccccc5)cc4C(=O)NCC(=O)OCc6ccccc6</chem>
49A	<chem>CC(C)(C)COC(=O)C(NC(=O)OCc1ccccc1)Cc2ccc(Oc3ccccc3)cc2-c4ccc(Oc5ccccc5)cc4C(=O)N(C)CC(=O)OCc6ccccc6</chem>
50A	<chem>CC(C)(C)COC(=O)C(NC(=O)OCc1ccccc1)Cc2ccc(Oc3ccccc3)cc2-c4ccc(Oc5ccccc5)cc4C(=O)NCC(=O)NCC(=O)OCc6ccccc6</chem>
51A	<chem>CC(C)(C)COC(=O)C(NC(=O)OCc1ccccc1)Cc2ccc(Oc3ccccc3)cc2-c4ccc(Oc5ccccc5)cc4C(=O)NCC(=O)N[C@H](C)C(=O)OCc6ccccc6</chem>

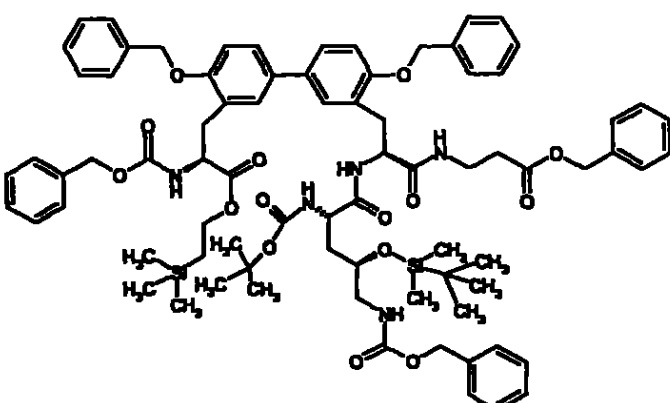
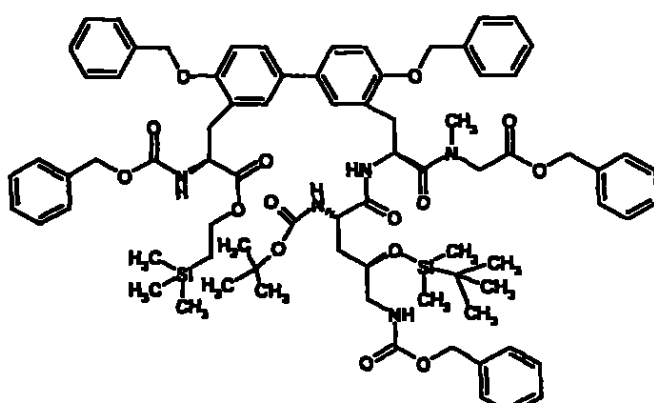
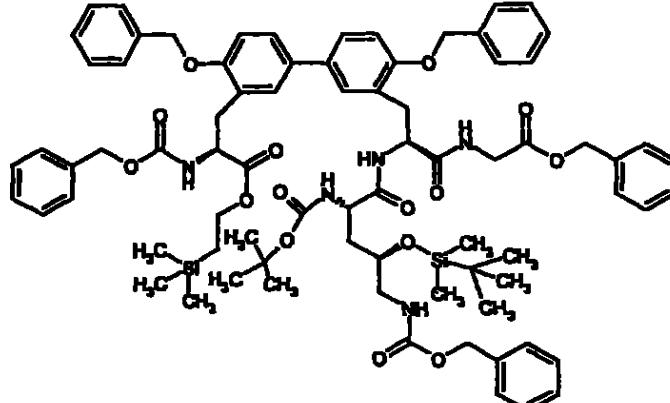
Beispiel 52A

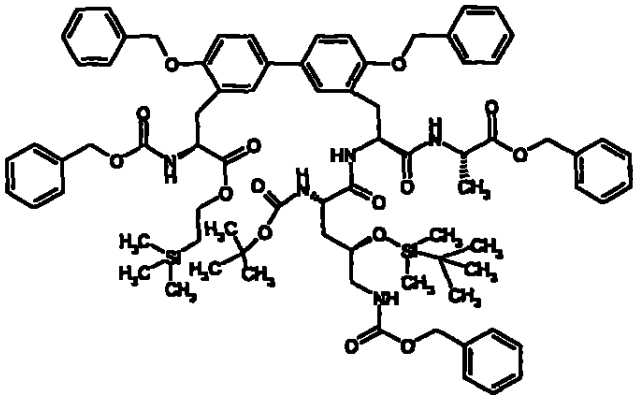
2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(*S*)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[5-benzyloxy-
 carbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethyl-
 silyloxy)-pentanoylamino(3-amino-[1-(*S*)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-
 5 oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propanoat



0.27 g (0.27 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(*S*)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-
 10 [amino(3-amino-[1-(*S*)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(ben-
 zyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propanoat (Beispiel 47A) und 0.16 g (0.32 mmol, 1.2
 Äquiv.) 5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-
 dimethylsilyloxy)-pentansäure werden unter Argon in 5 ml wasserfreiem DMF
 gelöst. Bei RT wird 0.13 g (0.34 mmol, 1.25 Äquiv.) HATU und 0.16 ml (0.12 g,
 15 0.95 mmol, 3.5 Äquiv.) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Das Reaktions-
 gemisch wird 12 h bei RT geführt. Das Reaktionsgemisch wird direkt per
 präparativer RP-HPLC gereinigt und ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.
 Ausbeute: 0.288 g (71 % d. Th.)

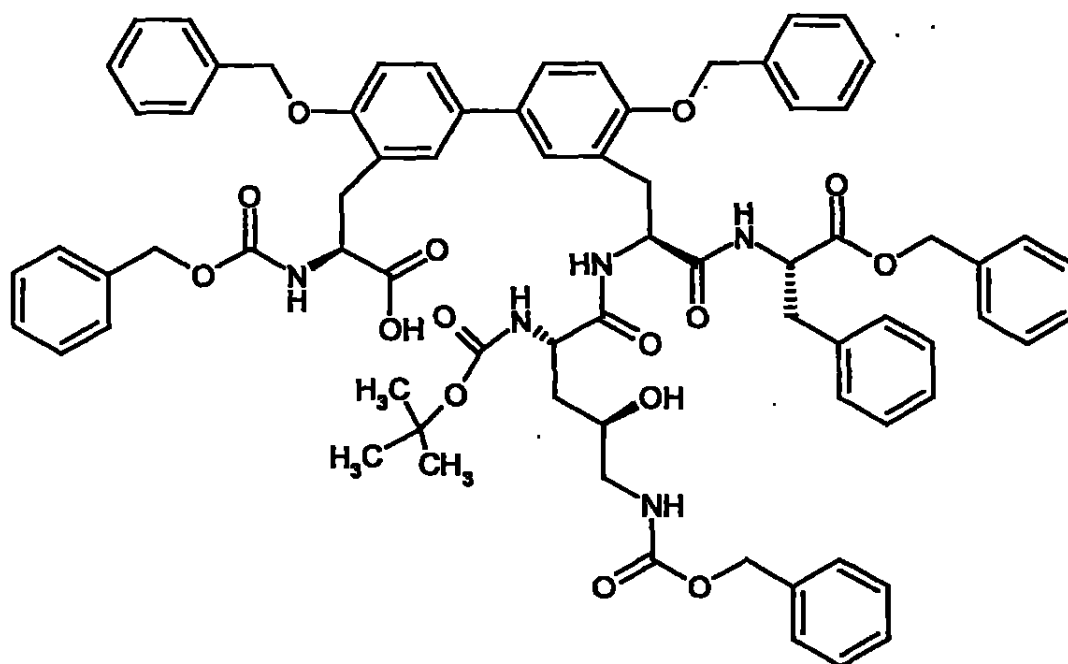
In Analogie zu Beispiel 52A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiel 53A bis 56A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
53A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.84 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1415$ $(M+H)^+$
54A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.92 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1415$ $(M+H)^+$
55A		LC/MS (Methode 15): $R_t = 3.97 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1401$ $(M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
56A		LC-MS (Methode 16): $R_t = 2.98 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1415$ $(M+H)^+$

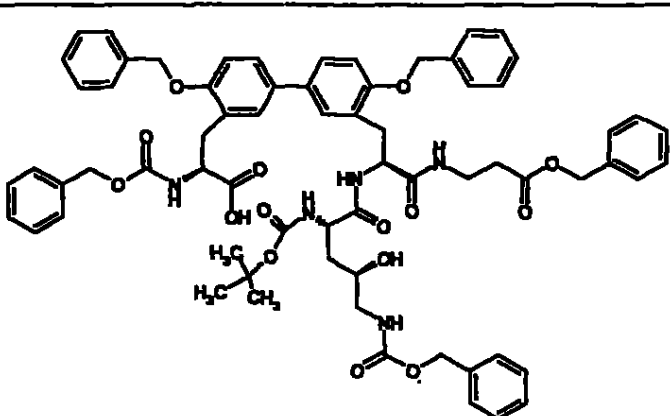
Beispiel 57A

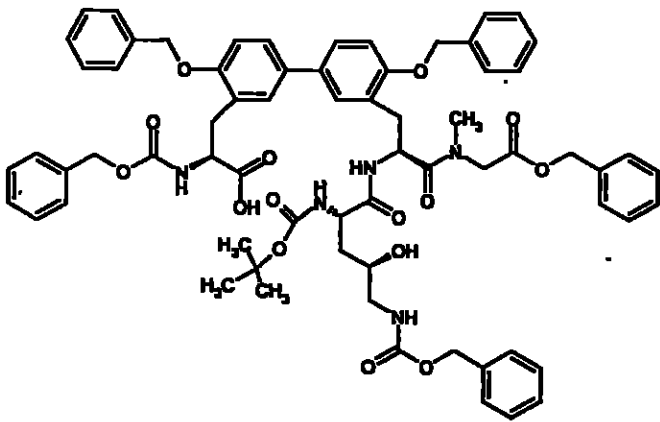
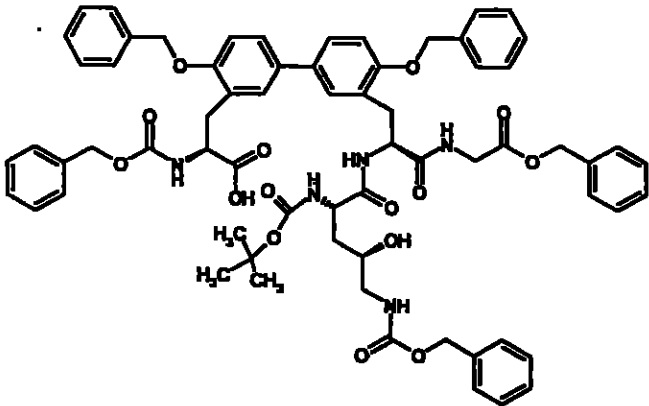
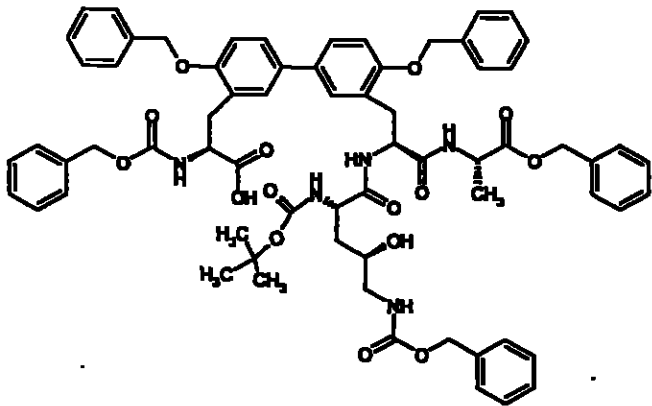
2-(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-[3'-[2-[5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-(hydroxyoxy)-pentanoylamino(3-amino-[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propionsäure



5 Zu einer Lösung von 0.29 g (0.19 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(S)-benzyl-oxycarbonylamino-3-[3'-2-[5-benzylloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonyl-amino-4(R)-(tert-butyl)dimethylsilyloxy)-pentanoylamino(3-amino-[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propa-
10 noat (Beispiel 52A) in 3 ml DMF werden 1.2 ml einer 1.0 M Lösung von Tetra-butylammoniumfluorid in THF (1.2 mmol, 6.3 Äquiv.) hinzugegeben. Nach 4 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und mit 50 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 50 ml Essigsäureethylester und 1 ml 1 N wässriger Salz-säure werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit
10 Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird im Vakuum eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

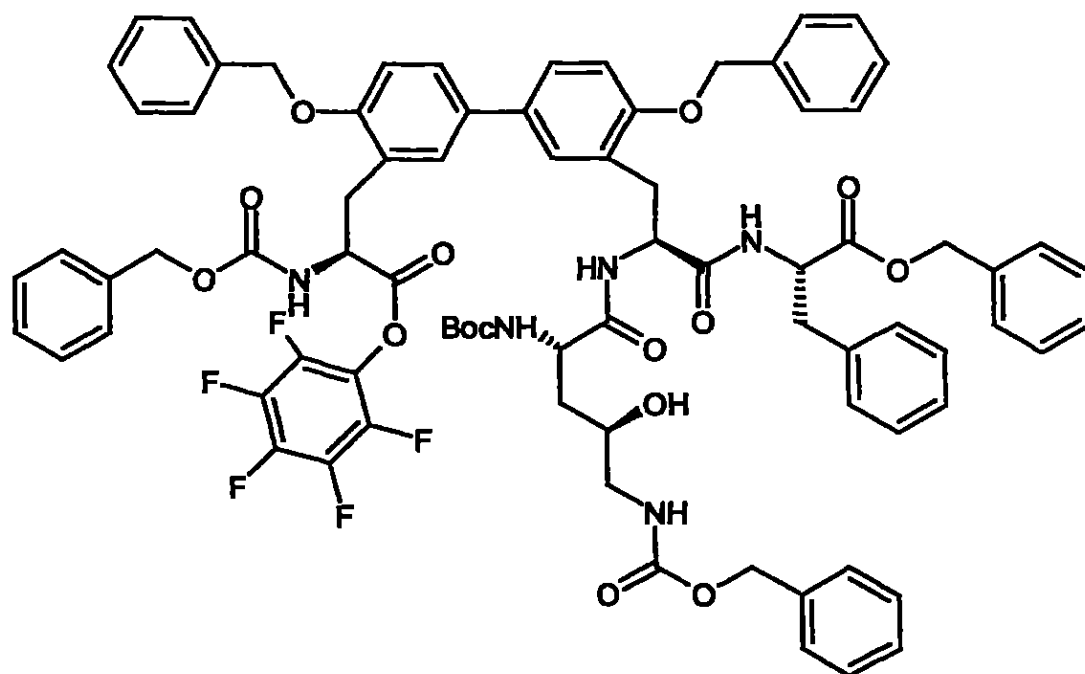
15 In Analogie zu Beispiel 57A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 58A bis 61A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur
58A	

Beispiel-Nr.	Struktur
59A	
60A	
61A	

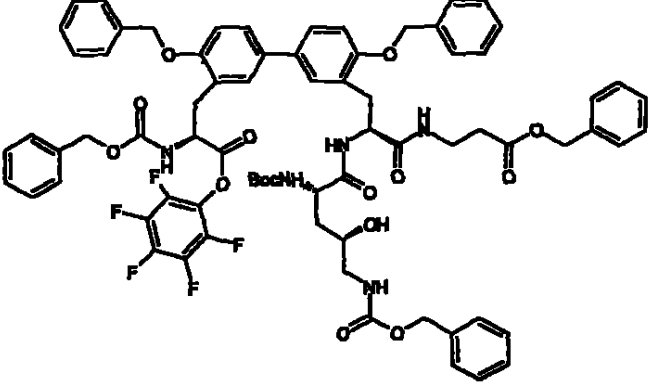
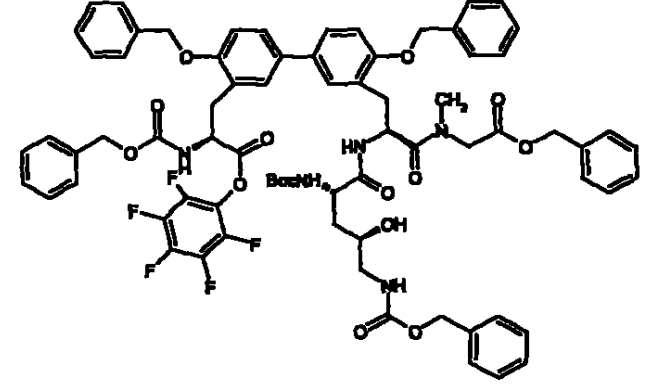
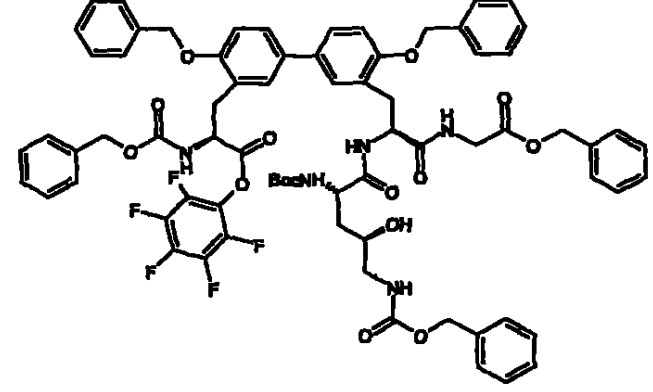
Beispiel 62A

Pentafluorophenyl-2-(S)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[5-benzyloxy-carbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-(hydroxyoxy)-pentanoyl-amino(3-amino-[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis-(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propionat



0.25 g (Rohgemisch, ca. 0.19 mmol) 2-(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(hydroxyoxy)-pentanoylamino(3-amino-[1-(*S*)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propionsäure (Beispiel 57A) werden in 4 ml DCM vorgelegt und mit 0.18 g (0.97 mmol, 5.0 Äquiv.) Pentafluorphenol und 0.02 g (0.02 mmol, 0.1 Äquiv.) DMAP versetzt. Man kühlt auf -25°C und gibt 0.048 g (0.25 mmol, 1.3 Äquiv.) EDC hinzu. Die Mischung erwärmt sich über Nacht langsam auf RT. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum kurz getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

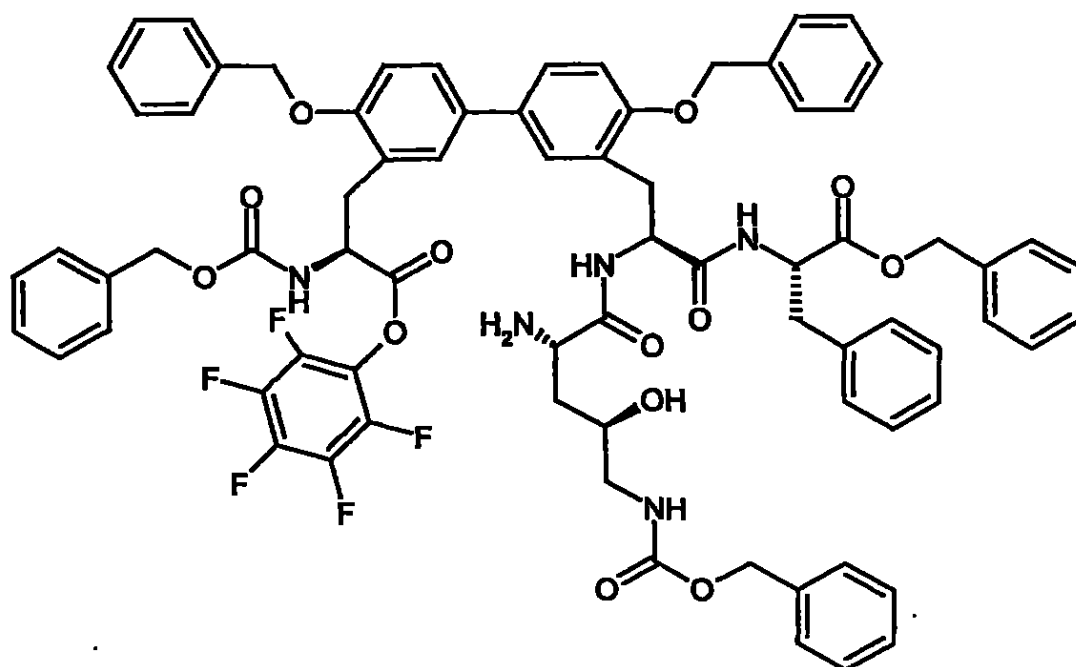
In Analogie zu Beispiel 62A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 63A bis 66A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur
63A	
64A	
65A	

Beispiel-Nr.	Struktur
66A	

Beispiel 67A

5 **Pentafluorphenyl-2-(S)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'-[2-[5-benzyloxycarbonyl-
amino-2(S)-amino-4(R)-(hydroxyoxy)-pentanoylamino(3-amino-[1-(S)-benzyl-
oxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-
yl]]propionat**



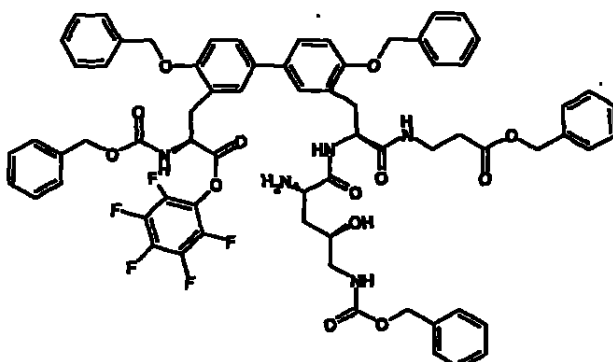
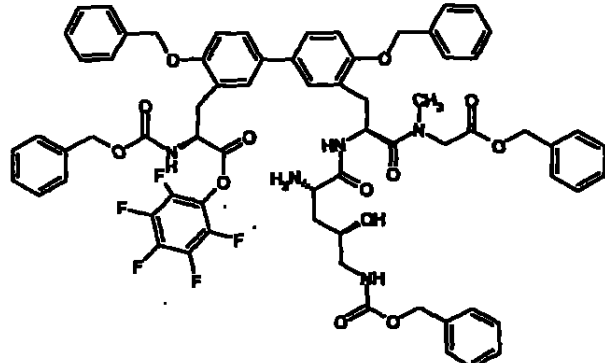
0.28 g (0.19 mmol) Pentafluorphenyl-2-(S)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'-2-[5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-(hydroxyoxy)-penta-

5 noylamino(3-amino-[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis-(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propionat (Beispiel 62A) werden bei RT in 4 ml einer 4 M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gelöst. Nach 3 h bei RT wird die Reak-

tionslösung bei 30°C im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

In Analogie zu Beispiel 67A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten

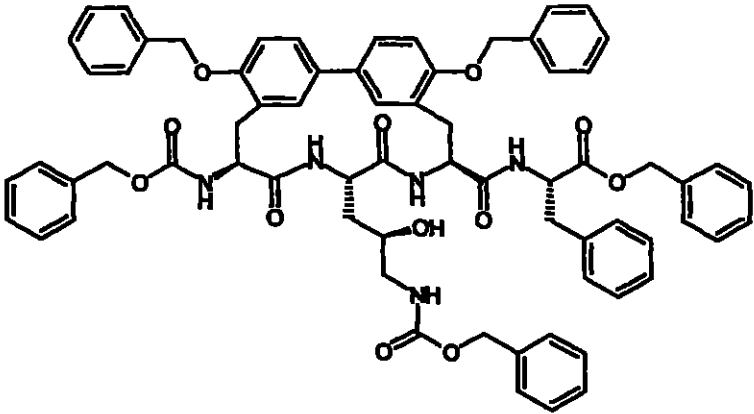
10 Beispiele 68A bis 71A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur
68A	
69A	

Beispiel-Nr.	Struktur
70A	
71A	

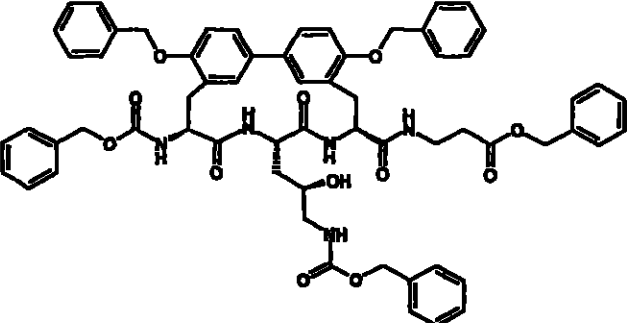
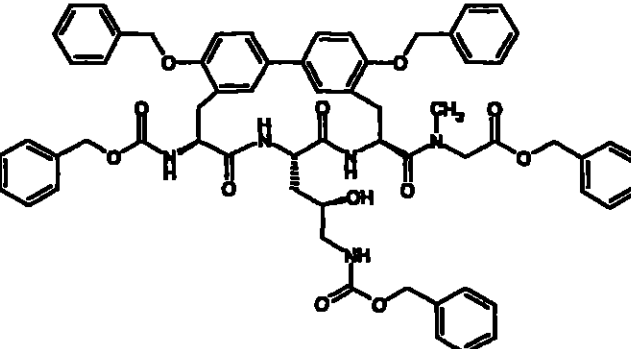
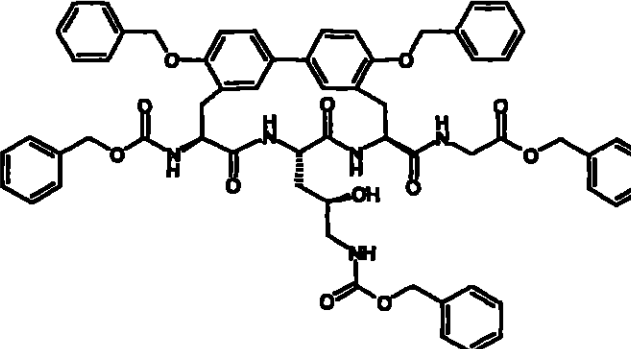
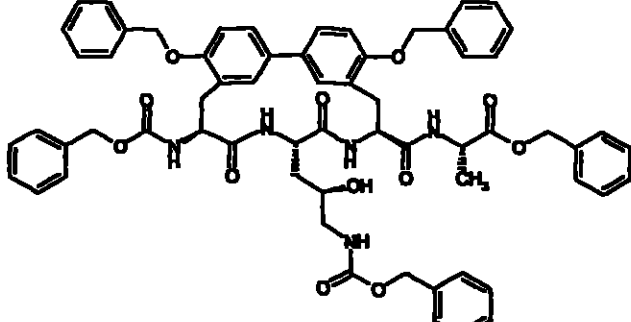
Beispiel 72A

Benzyloxy-N-(((8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-bis(benzyloxy)-14-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-11-((2*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxypropyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl)carbonyl)-L-phenylalaninat



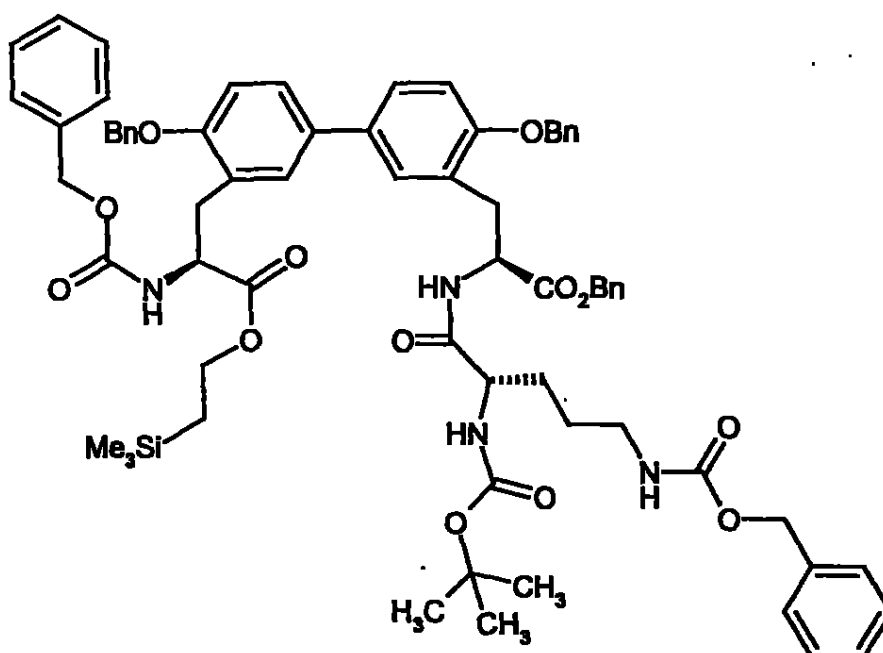
0.26 g (0.19 mmol) Pentafluorphenyl-2-(*S*)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-amino-4(*R*)-(hydroxyoxy)-pentanöylamino-(3-amino-
5 phenyl-3-yl]]propionat (Beispiel 67A) werden in 200 ml Chloroform gelöst und bei RT innerhalb von 4 h zu einer Lösung aus 2000 ml Chloroform und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung getropft. Nach beendeter Zugabe wird 1 h nachgerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 500 ml DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen mit
10 2000 ml 0.1 M wässriger Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 15 ml Acetonitril : Methanol (2:1) suspendiert und 1 h bei RT gerührt. Der ungelöste Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Zur weiteren Reinigung wird der Feststoff 15 min in Methanol gekocht. Man filtriert erneut ab, trocknet im Vakuum und erhält so das Produkt.
15 Ausbeute: 0.022 g (10 % d. Th.)
LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.13$ min.
MS (EI): $m/z = 1158$ ($M+H$)⁺

In Analogie zu Beispiel 72A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten
20 Beispiele 73A bis 76A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
73A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.97 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1082$ $(M+H)^+$
74A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.00 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1082$ $(M+H)^+$
75A		LC/MS (Methode 15): $R_t = 2.94 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1068$ $(M+H)^+$
76A		LC/MS (Methode 15): $R_t = 2.95 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1083$ $(M+H)^+$

Beispiel 77A

2(S)-[S-Benzoyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-pentanoyl-
amino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethyl-
silyl-ethoxy-carbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 16A aus 0.47 g (0.51 mmol) der Verbindung
aus Beispiel 15A und 0.19 g (0.51 mmol) N_α -Boc- N_ϵ -Z-L-Ornithin mit 0.19 g
(0.51 mmol) HATU und 0.35 ml (1.65 mmol) N,N -Diisopropylethylamin in 5.55 ml
trockenem DMF.

Ausbeute: 0.58 g (92% d.Th.)

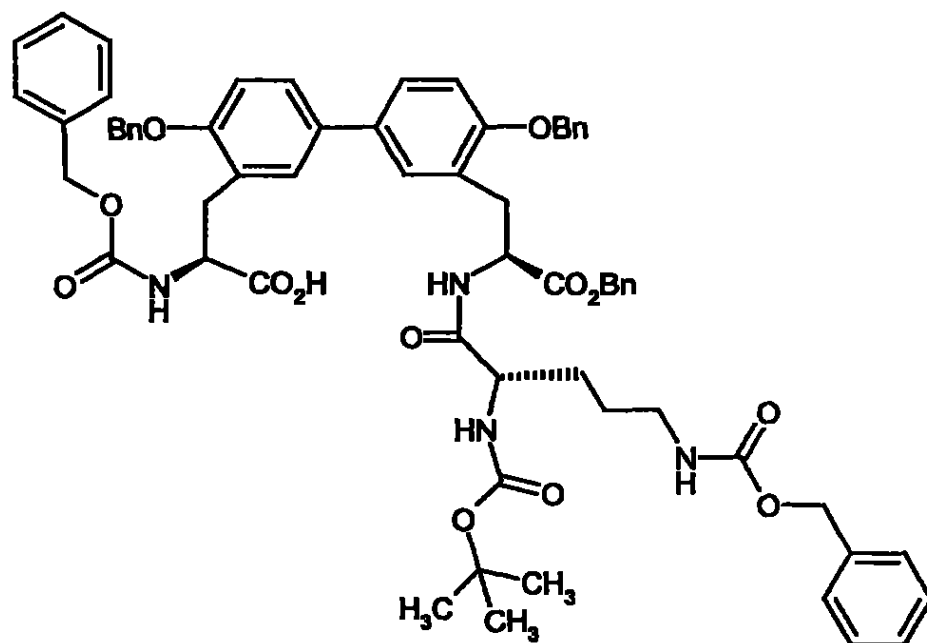
LC-MS (Methode 18): $R_t = 3.46$ min

MS: $m/z = 1212$ ($M+H$)⁺

Beispiel 78A

2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxy-carbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure

5



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 17A aus 0.82 g (0.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 77A mit 2 Äquiv. (1.3 ml) Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF) in 30 ml getrocknetem DMF.

Ausbeute: 772 mg (94% d.Th.)

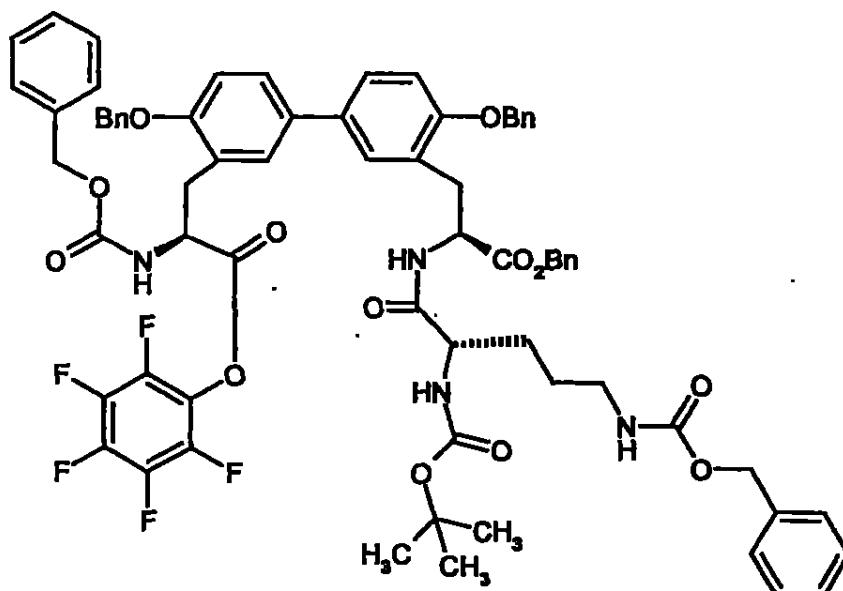
LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.62$ min.

MS: $m/z = 1112 (M+H)^+$

Beispiel 79A

2(S)-(5-Benzoyloxycarbonylamino-2(S)-tert.-butoxycarbonylamino-pentanoyl-amino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyloxycarbonylethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester

5



10

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 18A (Methode A) aus 422 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 78A und 349 mg (1.9 mmol) Pentafluorphenol mit 80 mg (0.42 mmol) EDCI und 4.63 mg (0.04 mmol) DMAP in 4 ml Dichlormethan. Ausbeute: 502 mg (95% d.Th.)

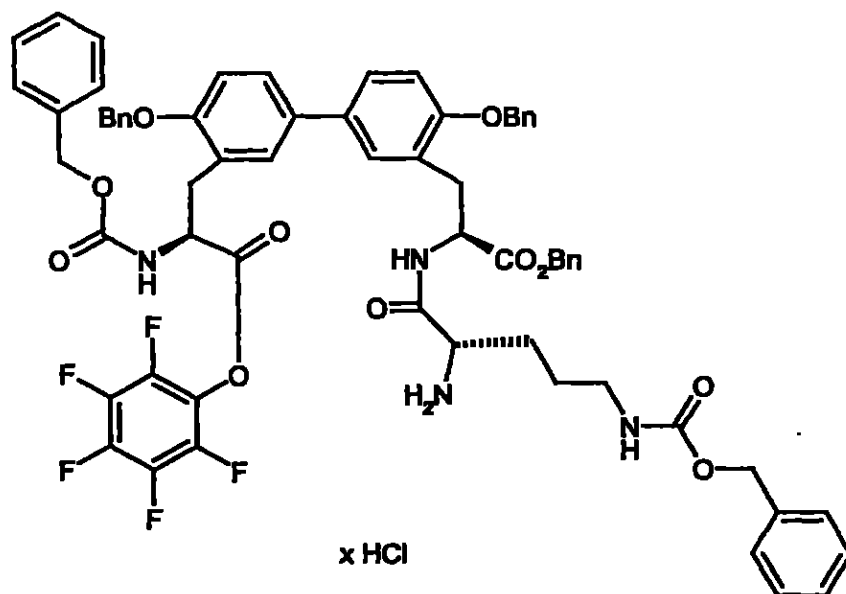
LC-MS (Methode 20): $R_t = 3.13$ min.

MS: $m/z = 1278$ ($M+H$)⁺

Beispiel 80A

2(S)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(S)-amino-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2-(S)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyl-ethoxy)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester-Hydrochlorid

5



215 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 79A werden in einem Eisbad unter Rühren mit 5 ml 4 M Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Man lässt eine Stunde rühren und dampft alles im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ein.

10

Ausbeute: 200 mg (92% d.Th.)

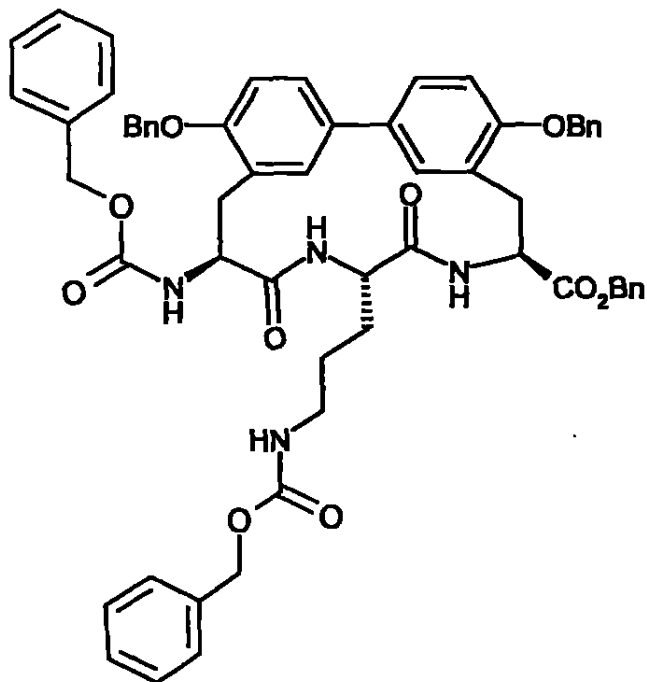
LC-MS (Methode 20): $R_t = 4.25$ min.

MS: $m/z = 1178$ ($M+H$)⁺

Beispiel 81A

5,17-Bis-benzyloxy-14(S)-benzyloxycarbonyl-amino-11(S)-(3-benzyloxy-carbonylamino-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäurebenzylester

5



1.35 g (0.91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 80A werden in 3 l Chloroform vorgelegt und unter kräftigem Rühren innerhalb von 20 min bei RT mit 2.54 ml (18.2 mmol) Triethylamin in 50 ml Chloroform versetzt. Man lässt über Nacht nachrühren und dampft alles im Vakuum zur Trockne ein. Den Rückstand verrührt man mit 5 ml Acetonitril, filtriert und trocknet den Rückstand bis zur Gewichtskonstanz.

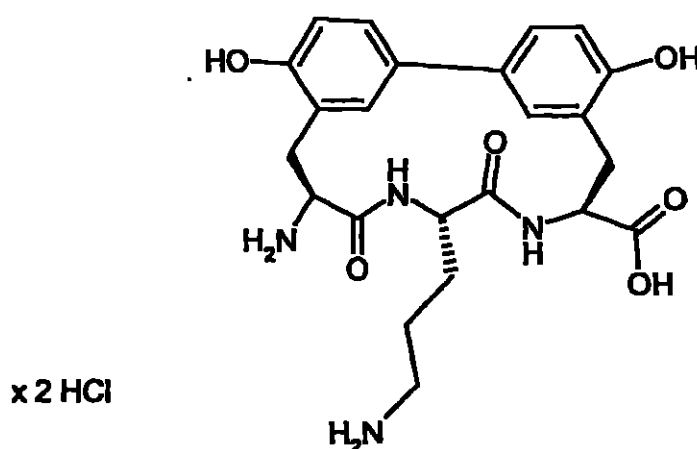
Ausbeute: 890 mg (93% d.Th.)

15 LC-MS (Methode 20): $R_t = 5.10$ min.

MS: $m/z = 994$ ($M+H$)⁺

Beispiel 82A

(8S,11S,14S)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9.12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicos-1(20),2(21),3,5,6,18-hexaen-8-carbonsäure-Dihydrochlorid



50 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 81A werden in 50 ml Eisessig / Wasser / Ethanol (4 / 1 / 1) suspendiert, mit 30 mg Pd/C (10%-ig)-Katalysator versetzt und 20 Stunden bei RT hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Kieselgur dampft man das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und versetzt unter Rühren mit 2.5 ml 0.1 N Salzsäure. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und trocknet bis zur Gewichtskonstanz.

Ausbeute: 17 mg (63% d. Th.)

DC (Methanol / Dichlormethan / 25%-iger Ammoniak = 5 / 3 / 2): $R_f = 0.6$

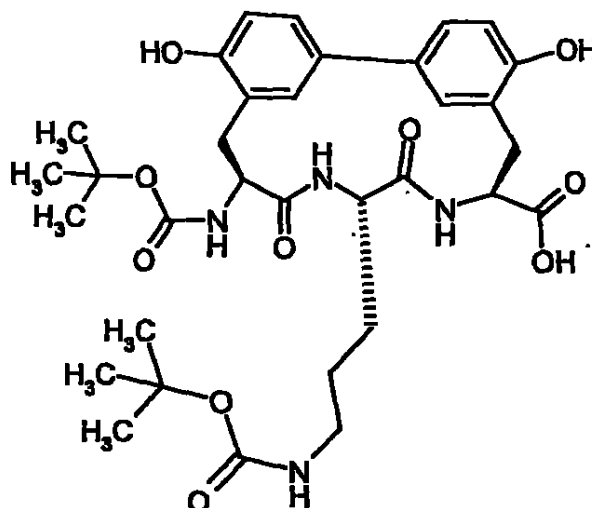
LC-MS (Methode 9) $R_t = 0.28$ min.

MS: $m/z = 457$ ($M+H$)⁺

Beispiel 83A

(8S,11S,14S)-14-[(tert-Butoxycarbonyl)-amino-11-[3-[(tert-butoxycarbonyl)-amino]propyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure

5



225 mg (0.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 82A werden in 2.25 ml Wasser und 2.25 ml 1 N Natronlauge gelöst, im Eisbad gekühlt und unter Rühren mit 278 mg (1.27 mmol) Di-tert-butyl-dicarbonat versetzt. Man erwärmt nach der Zugabe kurz auf 30°C und lässt über Nacht bei RT weiterreagieren. Man säuert mit 0.1 N Salzsäure bis etwa pH = 5 an und dampft alles vorsichtig im Vakuum bei RT zur Trockne ein. Den Rückstand rührt man mit Diethylether aus, filtriert und trocknet ihn bis zur Gewichtskonstanz.

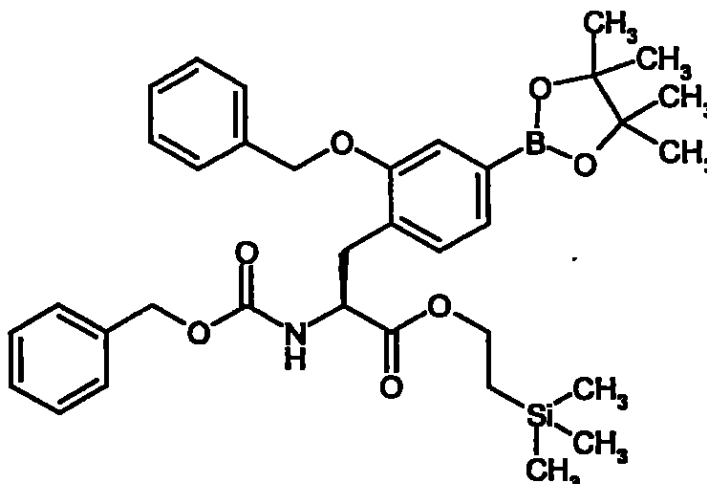
15 Ausbeute: 259 mg (93% d.Th.)

LC-MS (Methode 18): $R_t = 1.96$ min.

MS: $m/z = 656$ ($M+H$)⁺

Beispiel 84A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-N-[(benzyloxy)carbonyl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-L-phenylalaninat



5

0.924 g (3.64 mmol, 1.15 Äquiv.) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 0.932 g (9.50 mmol, 3 Äquiv.) Kaliumacetat und 0.116 g (0.160 mmol, 0.05 Äquiv.) Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid werden bei RT zu einer entgasten Lösung von 2.00 g (3.17 mmol) 2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 11A) in 20 ml DMF gegeben. Die Mischung wird 6 Stunden bei 80°C nachgeführt. Man nimmt in Wasser und Essigsäureethylester auf, trennt die Phasen und wäscht die wässrige Phase mehrfach mit Essigsäureethylester.

Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/ Essigsäureethylester 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.12 g (56% d. Th.)

LC-MS (Methode 22): $R_t = 4.50$ min

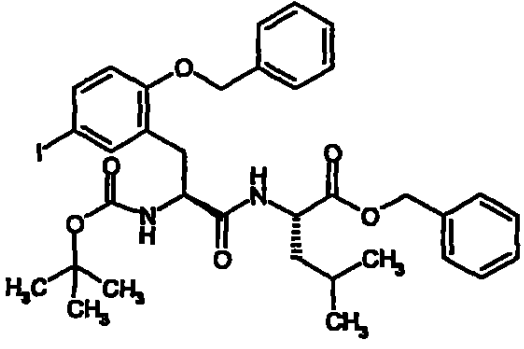
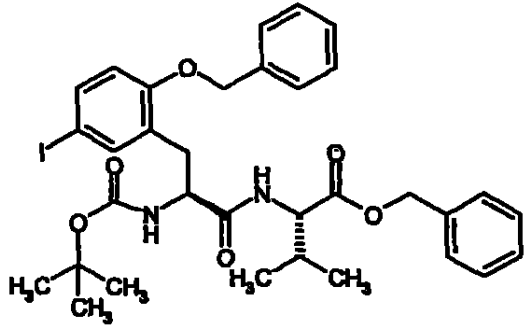
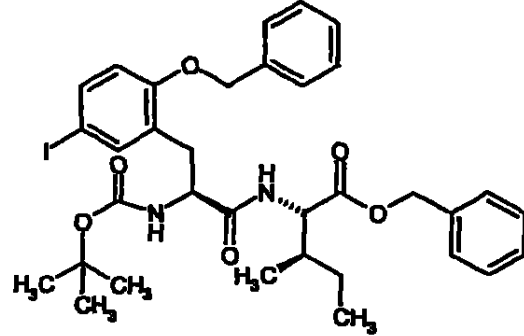
MS (EI): $m/z = 632$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92$ (dd, 2H), 1.31 (s, 12H), 2.95-3.95 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.55 (11 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.15-7.47 (m, 10 H), 7.58 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H).

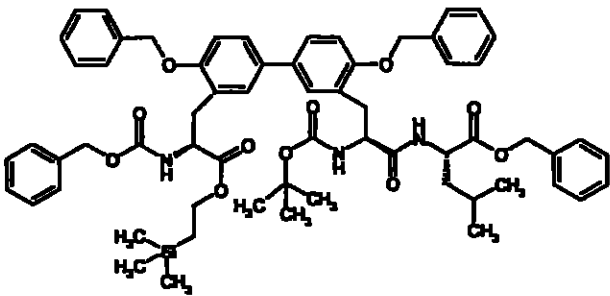
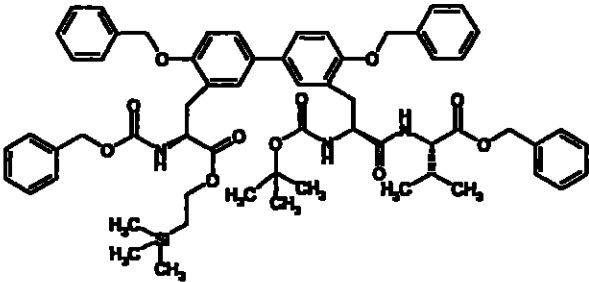
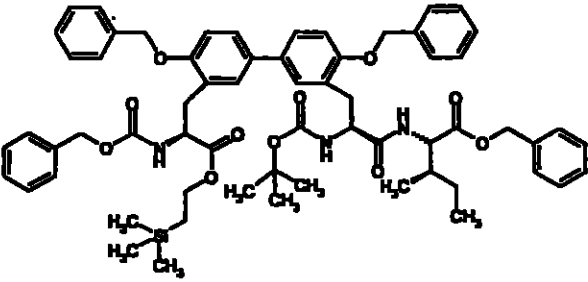
20

In Analogie zu Beispiel 37A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 85A bis 87A hergestellt werden.

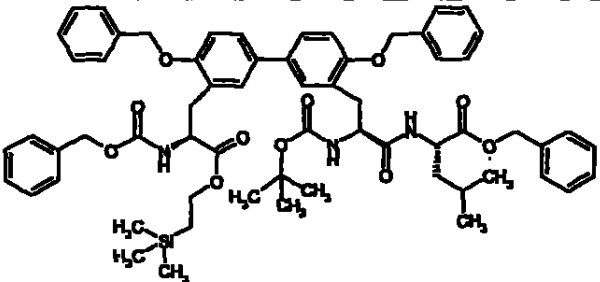
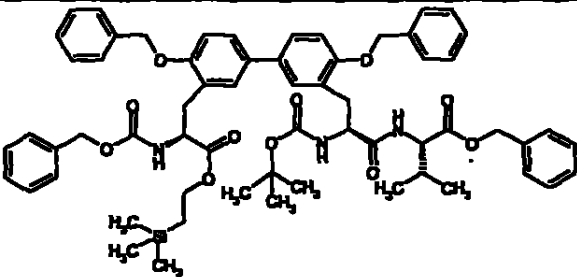
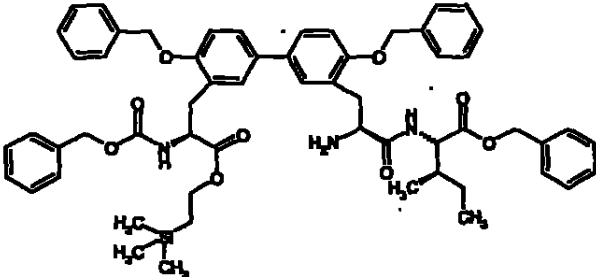
5

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
85A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.12 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 701$ $(M+H)^+$
86A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.08 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 687$ $(M+H)^+$
87A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.14 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 701$ $(M+H)^+$

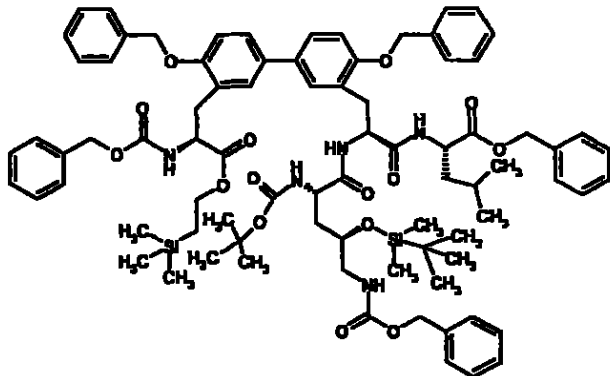
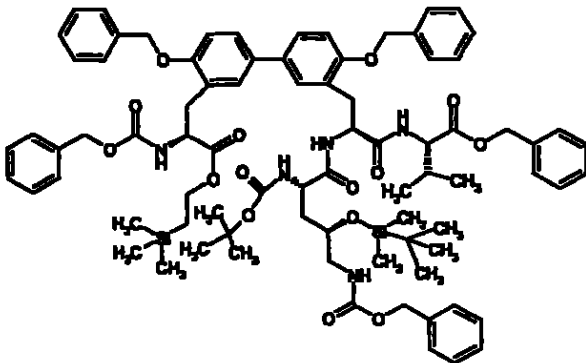
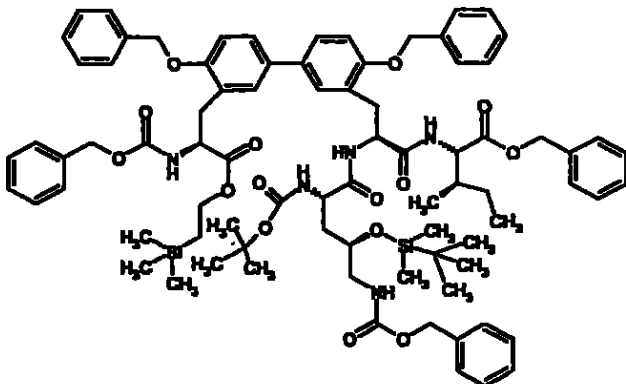
In Analogie zu Beispiel 42A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 88A bis 90A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
88A		LC-MS (Methode 16): $R_t = 2.59$ min. MS (EI): $m/z = 1078$ $(M+H)^+$
89A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.49$ min. MS (EI): $m/z = 1064$ $(M+H)^+$
90A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.55$ min. MS (EI): $m/z = 1078$ $(M+H)^+$

In Analogie zu Beispiel 47A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 91A bis 93A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
91A		LC-MS (Methode 16): R _t = 2.59 min. MS (EI): m/z = 1078 (M+H) ⁺
92A		—
93A		—

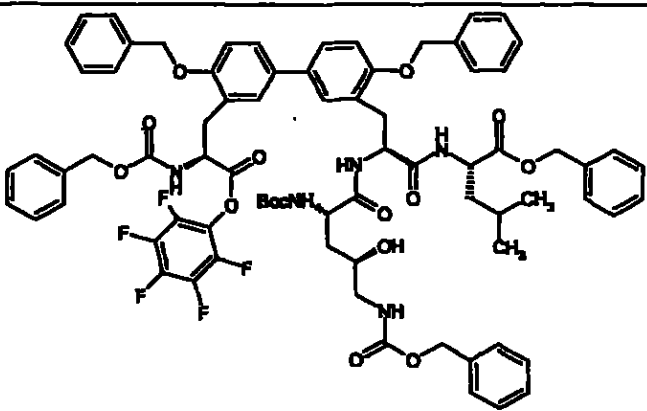
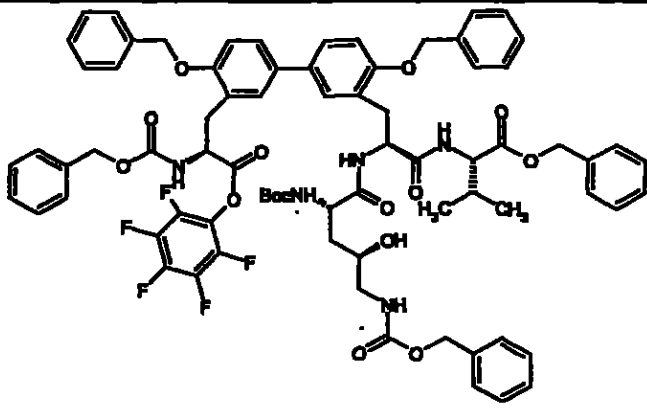
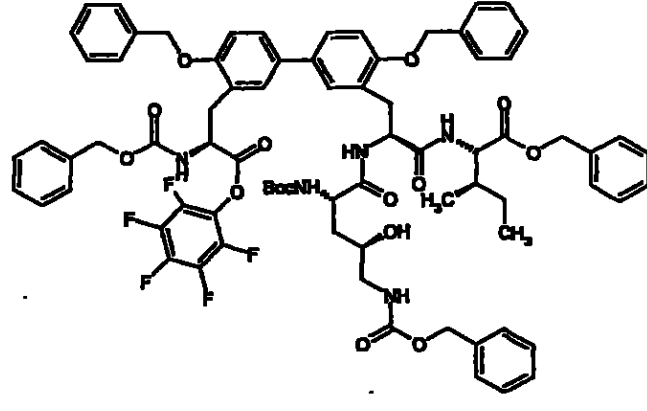
In Analogie zu Beispiel 52A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiel 94A bis 96A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
94A		LC-MS (Methode 16): $R_t = 3.40 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1457$ $(M+H)^+$
95A		LC-MS (Methode 16): $R_t = 3.17 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1442$ $(M+H)^+$
96A		LC-MS (Methode 16): $R_t = 3.33 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1457$ $(M+H)^+$

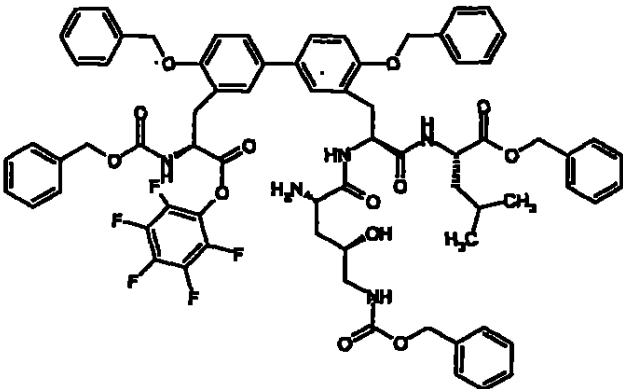
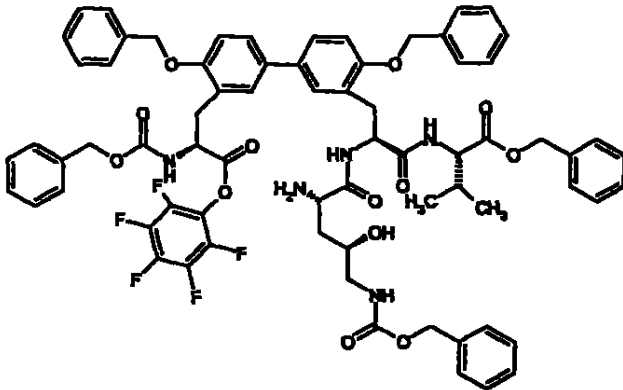
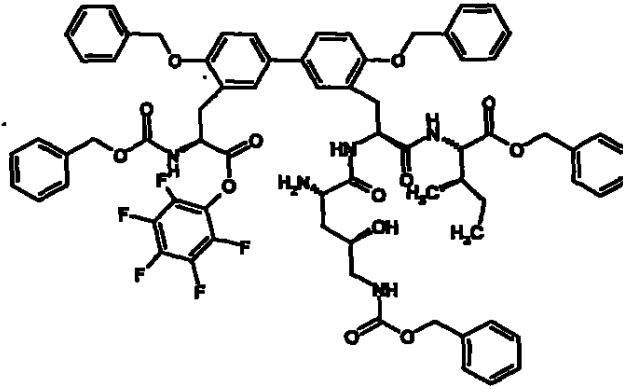
In Analogie zu Beispiel 57A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 97A bis 99A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur
97A	
98A	
99A	

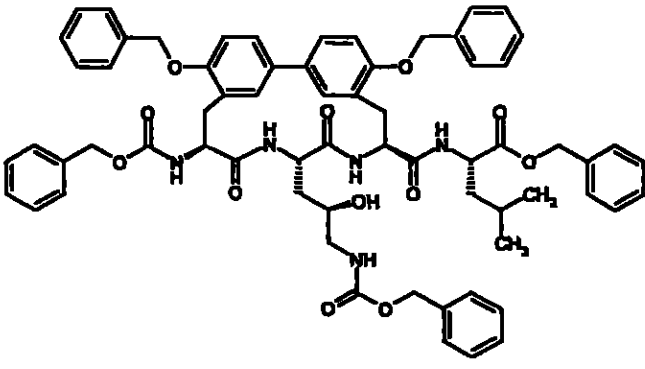
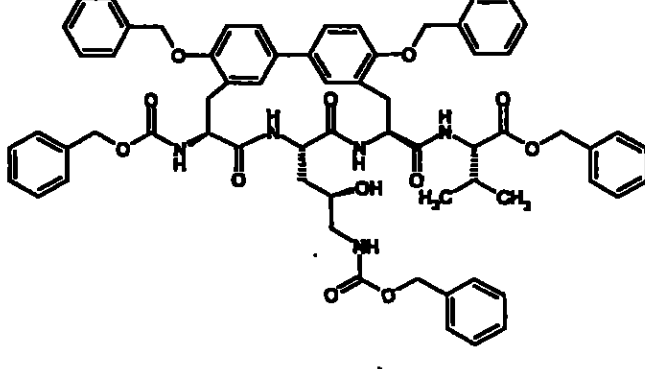
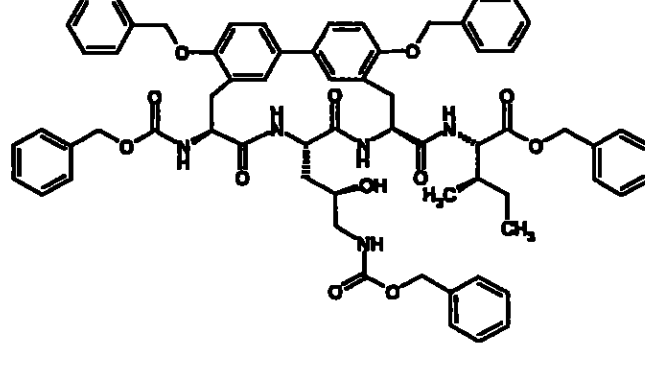
In Analogie zu Beispiel 62A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 100A bis 102A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur
100A	
101A	
102A	

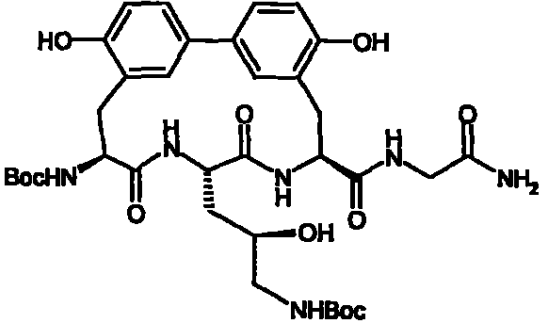
In Analogie zu Beispiel 67A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 103A bis 105A hergestellt werden.

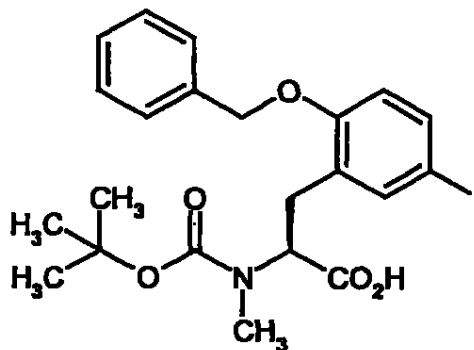
Beispiel-Nr.	Struktur
103A	
104A	
105A	

In Analogie zu Beispiel 72A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 106A bis 108A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
106A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.10 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1124$ $(M+H)^+$
107A		LC-MS (Methode 24): $R_t = 3.31 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1110$ $(M+H)^+$
108A		LC-MS (Methode 24): $R_t = 3.32 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1124$ $(M+H)^+$

In Analogie zu Beispiel 24A kann das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel 109A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
109A		LC-MS (Methode 24): $R_t = 1.94 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 729$ $(M+H)^+$

Beispiel 110A**2-(Benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-iod-N-methyl-L-phenylalanin**

5

Unter Argonatmosphäre werden 500 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A in 20 ml THF gelöst, mit 90.5 mg (3.02 mmol) Natriumhydrid und 0.51 ml (1141.6 mg; 8.04 mmol) Methyljodid (80%-ig) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur geführt. Man verdünnt mit 25 ml Essigsäureethylester und 25 ml Wasser und stellt mit 0.1 N Salzsäure auf pH = 9 ein. Man engt im Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Man versetzt mit 10 ml Essigsäureethylester und 10 ml Wasser, schüttelt alles heftig und trennt die organische Phase ab. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen im Vakuum erhält man 140 mg Produkt (19% d. Th.).

15

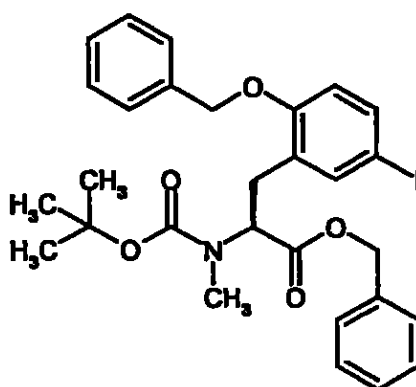
Die wässrige Phase säuert man an ($\text{pH} = 3$) und schüttelt sie dreimal mit 20 ml Essigsäureethylester aus. Nach Einengen im Vakuum und Trocknen im Vakuum erhält man 351 mg Produkt (68% d. Th.).

LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.9$ min.

5 MS (EI): $m/z = 511$ ($M+H$)⁺

Beispiel 111A

Benzyl-2-(benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-5-iod-N-methyl-L-phenylalaninat



10

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7A aus 350 mg (0.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 110A, 8.29 mg (0.07 mmol) DMAP, 148 mg (1.37 mmol) Benzylalkohol und 157.46 mg (0.82 mmol) EDC in 3 ml Acetonitril.

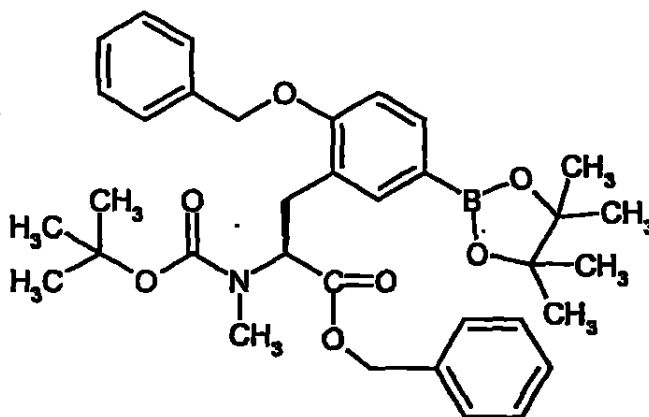
15 Ausbeute: 382 mg (93% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 4.8$ min.

MS (EI): $m/z = 601$ ($M+H$)⁺

Beispiel 112A

Benzyl-2-(benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-N-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-L-phenylalaninat



5

Analog zu Beispiel 8A werden 380 mg (0.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 111A in einem ausgeheizten Kolben in 4 ml DMF vorgelegt und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 184.5 mg (0.73 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 186 mg (1.9 mmol) Kaliumacetat und 23.15 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium(II)chlorid versetzt. Man lässt 4 h bei 80°C reagieren. Nach der Aufarbeitung und Chromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 4/1) erhält man das Produkt.

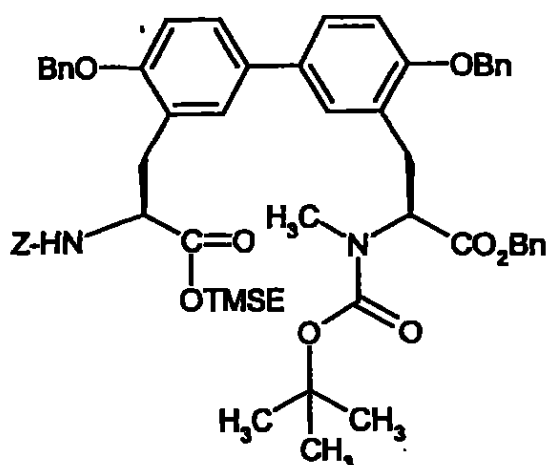
Ausbeute: 196 mg

15 LC-MS (Methode 17): $R_t = 4.9$ min.

MS (EI): $m/z = 601$ ($M+H$)⁺

Beispiel 113A

20 **2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonyl-(2-tert-butoxycarbonyl-2-methylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl)]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester**



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 12A (Methode B) aus 190 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 112A, 199.5 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A, 195.5 mg (0.63 mmol) Cäsiumcarbonat und 23.15 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid in 1.5 ml DMF unter Argonatmosphäre.

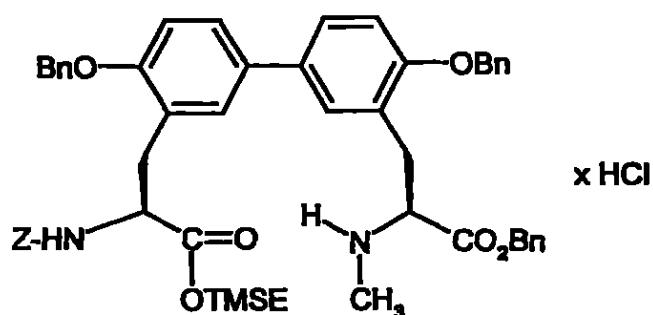
Ausbeute: 212 mg (66% d. Th.)

LC-MS (Methode 25): $R_t = 4.86$ min.

MS (EI): $m/z = 978$ ($M+H$)⁺

Beispiel 114A

2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonyl-2-methylaminoethyl-biphenyl-3-yl)-propionsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester-Hydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 15A aus 930 mg (0.95 mmol) der Verbindung aus Beispiel 113A und 22.14 ml einer 4 M Dioxan/-Chlorwasserstofflösung in 15 ml Dioxan.

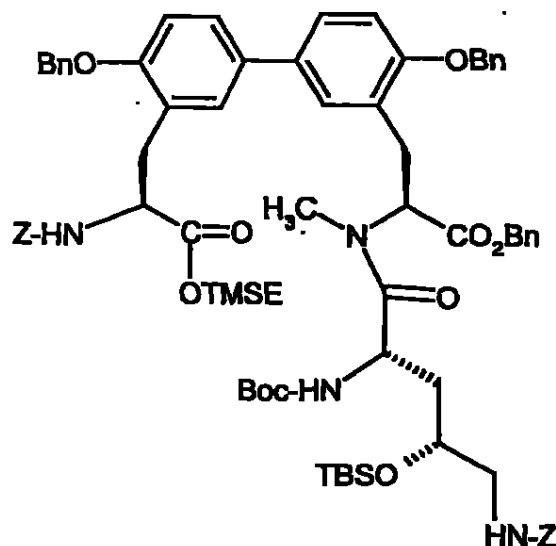
Ausbeute: 915 mg (78% d. Th.)

5 LC-MS (Methode 25): $R_t = 2.53$ min.

MS (EI): $m/z = 878$ ($M+H$)⁺

Beispiel 115A

10 2(S)-{Methyl-[5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-pentanoyl]amino}-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester



15

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 16A aus 922 mg (1.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 114A, 0.5 g (1.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A, 421 mg (1.11 mmol) HATU und 0.7 ml (518 mg; 3.27 mmol) DIPEA in 4.2 ml DMF.

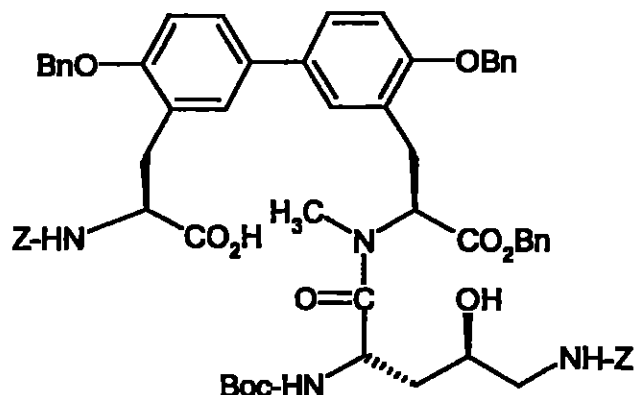
20 Ausbeute: 703 mg (51% d. Th.)

LC-MS (Methode 16): $R_t = 3.17$ min.

MS (EI): $m/z = 1356$ ($M+H$)⁺

Beispiel 116A

2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxy-
 carbonyl-2-{methyl-(5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonyl-
 5 amino-4(R)-hydroxy-pentanoyl)amino}-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 17A aus 360 mg (0.27 mmol) der Ver-
 10 bindung aus Beispiel 115A und 0.8 ml (3 Äquiv.) 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-
 Lösung (THF) in 20 ml DMF.

Ausbeute: 159 mg (53% d. Th.)

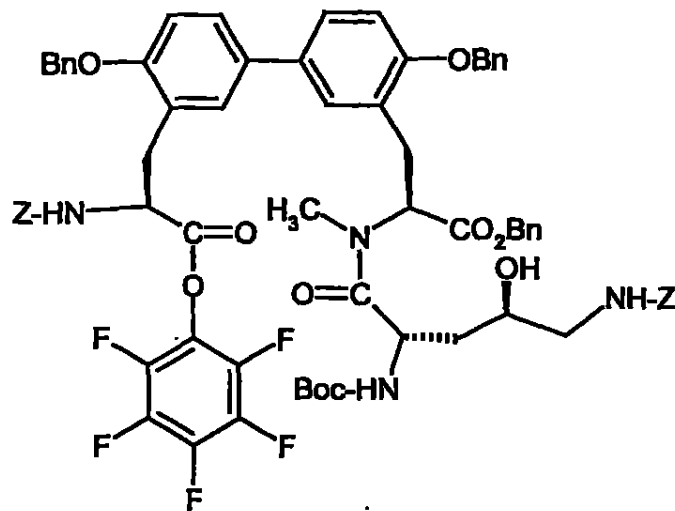
LC-MS (Methode 23): $R_t = 3.19$ min.

MS (EI): $m/z = 1142$ ($M+H$)⁺

15

Beispiel 117A

2(S)-[Methyl-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-
 hydroxy-pentanoyl]amino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonyl-
 amino-2-pentafluorphenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-
 20 benzyylester



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 18A (Methode A) aus 330 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 116A, 265.6 mg (1.44 mmol) Pentafluorphenol, 3.53 mg (0.03 mmol) DMAP und 60.87 mg (0.32 mmol) EDC in 10 ml Dichlormethan.

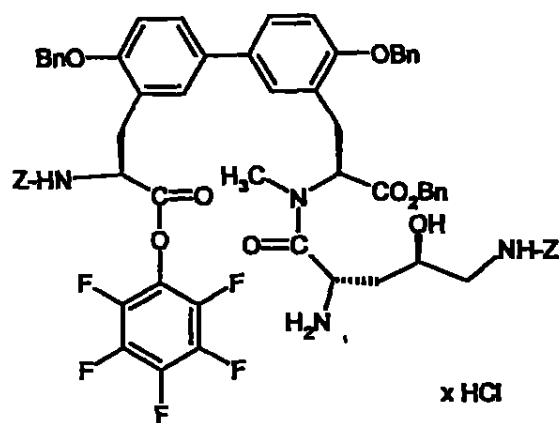
Ausbeute: 271 mg (69% d. Th.)

LC-MS (Methode 23): $R_t = 3.38$ min.

MS (EI): $m/z = 1308$ ($M+H$)⁺

10 Beispiel 118A

2(S)-[Methyl-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(S)-amino-4(R)-hydroxy-pentanoyl]amino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluor-phenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester-Hydrochlorid



130 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 117A werden in 0.5 ml Dioxan gelöst und vorsichtig mit 5 ml 4 M Dioxan-Chlorwasserstoff-Lösung versetzt (Eisbad). Nach 30 Minuten lässt man bei Raumtemperatur noch 2 h weiterreagieren.

5 Man dampft alles im Vakuum zur Trockne ein und trocknet im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz.

Ausbeute: 130 mg (70% d. Th.)

LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.68$ min.

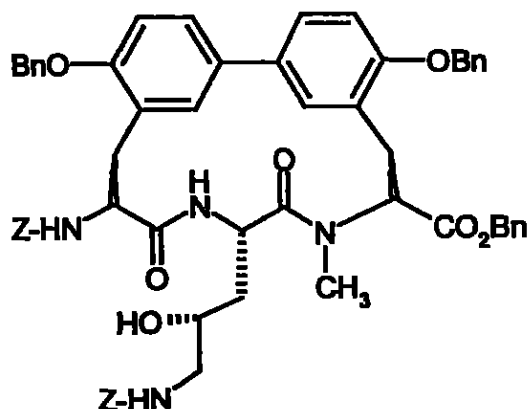
MS (EI): $m/z = 1208$ ($M+H$)⁺

10

Beispiel 119A

Benzyl-(8S, 11S, 14S)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2R)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat

15



130 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 118A werden in 220 ml trockenem Chloroform vorgelegt. Bei Raumtemperatur versetzt man unter Rühren innerhalb von 20 Minuten mit 23 ml (20 Äquiv.) Triethylamin in 5 ml Dichlormethan. Man lässt über Nacht nachrühren. Anschließend wird alles im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Acetonitril ausgerührt. Nach dem Trocknen des Rückstandes gewinnt man 44 mg Produkt. Aus der Mutterlauge wird durch RP-HPLC noch weiteres Produkt gewonnen (30 mg).

20

Ausbeute: 74 mg (69% d. Th.)

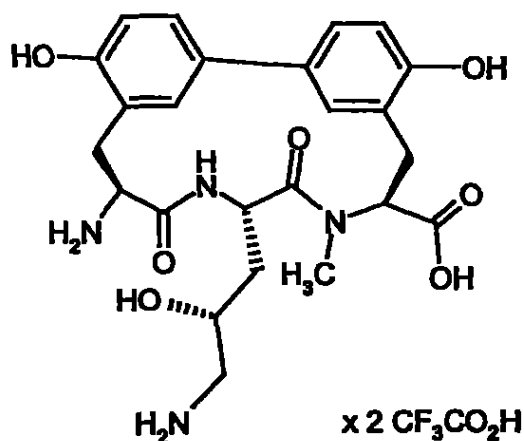
LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.13$ min.

MS (EI): $m/z = 1024$ ($M+H$)⁺

5

Beispiel 120A

(8S, 11S, 14S)-14-Amino-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-carbonsäure-Di-trifluoracetat



10

33 mg (0.032 mmol) der Verbindung aus Beispiel 119A werden mit verdünnter Trifluoressigsäure vorsichtig behandelt. Die entstandene klare Lösung wird anschließend lyophilisiert.

15

Ausbeute: 23 mg (quantitativ)

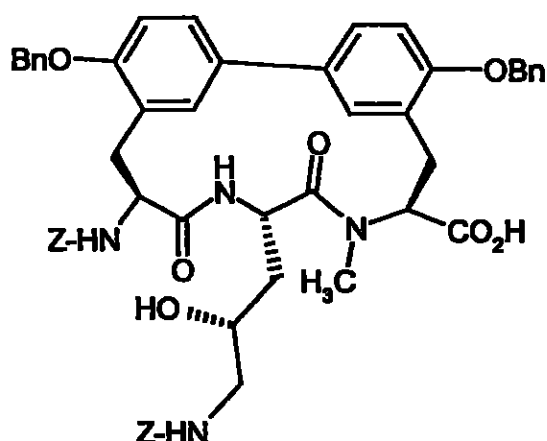
LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.92$ min.

MS (EI): $m/z = 486$ ($M+H$)⁺

Beispiel 121A

(8S, 11S, 14S)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-[[benzyloxycarbonyl]amino]-11-(2R)-3-[[benzyloxycarbonyl]-amino]-2-hydroxypropyl-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure

5



37 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 119A werden in 2 ml THF gelöst, mit 0.14 ml 1 N Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend säuert man mit 1 N Salzsäure an und dampft alles im Hochvakuum zur Trockne ein.

10

Ausbeute: 33 mg (71% d. Th.)

LC-MS (Methode 23): $R_t = 2.90$ min.

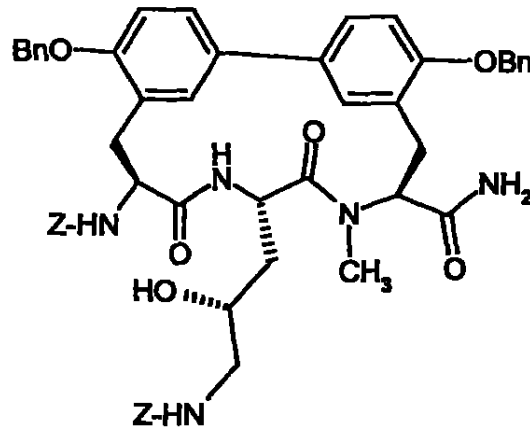
MS (EI): $m/z = 934$ ($M+H$)⁺

15

Beispiel 122A

(8S, 11S, 14S)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-[[benzyloxycarbonyl]amino]-11-(2R)-3-[[benzyloxycarbonyl]amino]-2-hydroxypropyl-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäureamid

5



30 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 121A werden in 1 ml DMF gelöst und mit 0.01 ml (3 Äquiv.) Triethylamin versetzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung im Eisbad versetzt man mit 8.76 mg (2 Äquiv.) Chlorameisensäureisobutylester und lässt 30 Minuten reagieren. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei Raumtemperatur versetzt man mit 0.64 ml (10 Äquiv.) 0.5 N Dioxan-Ammoniak-Lösung und rührt über Nacht. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand mittels RP-HPLC gereinigt.

15 Ausbeute: 11 mg (37% d. Th.)

LC-MS (Methode 23): $R_t = 2.91$ min.

MS (EI): $m/z = 934$ ($M+H$)⁺

20 Analog zu den oben aufgeführten Vorschriften der Beispiele 115A bis 122A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 123A bis 129A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

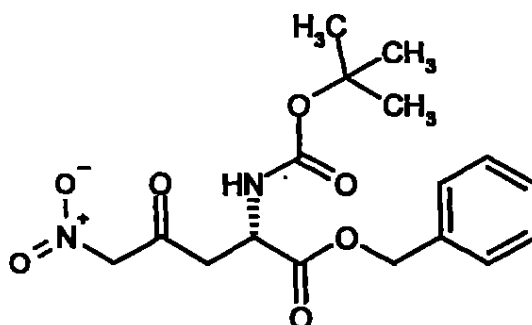
Beispiel-Nr.	Struktur	hergestellt analog	Analytische Daten
123A		115A	LC-MS (Methode 25): $R_t = 4.85$ min. MS (EI): $m/z = 1226$ $(M+H)^+$
124A		116A	LC-MS (Methode 25): $R_t = 2.04$ min. MS (EI): $m/z = 1126$ $(M+H)^+$
125A		117A	LC-MS (Methode 25): $R_t = 3.79$ min. MS (EI): $m/z = 1292$ $(M+H)^+$
126A		118A	LC-MS (Methode 25): $R_t = 3.72$ min. MS (EI): $m/z = 1192$ $(M+H)^+$
127A		119A	LC-MS (Methode 25): $R_t = 4.39$ min. MS (EI): $m/z = 1008$ $(M+H)^+$

90

Beispiel-Nr.	Struktur	hergestellt analog	Analytische Daten
128A		121A	LC-MS (Methode 26): $R_t = 3.64$ min. MS (EI): $m/z = 918$ $(M+H)^+$
129A		122A	LC-MS (Methode 25): $R_t = 3.8$ min. MS (EI): $m/z = 917$ $(M+H)^+$

Beispiel 130A

2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-5-nitro-4-oxo-pentansäure-benzylester



5

10

Eine Lösung A von 10 g (30.9 mmol) 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-bernsteinsäure-1-benzylester und 5.27 g (32.5 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 100 ml Tetrahydrofuran wird 5 h bei RT gerührt. Zu einer Lösung B von 3.2 g (34.2 mmol) Kalium-tert-butylat in 100 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 18.8 g (30.9 mmol) Nitromethan zugetropft. Die Lösung B wird unter Erwärmen auf RT nachgerührt, und anschließend wird bei RT Lösung A zugetropft. Die resultierende Mischung

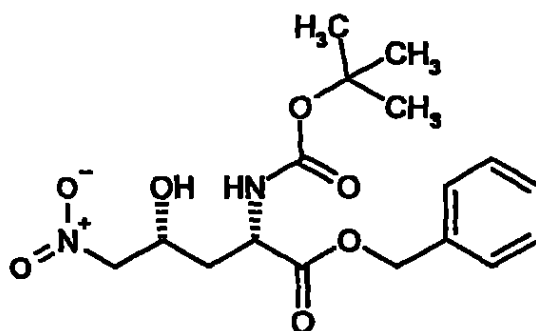
wird 16 h bei RT gerührt und mit 20%iger Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Das Lösungsmittel wird eingedampft. Das zurückbleibende Rohprodukt wird in Essigsäureethylester/Wasser aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 13 g (99% d. Th.) des Produkts.

MS (ESI): $m/z = 334 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.37$ (s, 9H), 2.91 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.81 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

10 Beispiel 131A

2(*S*)-tert-Butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-5-nitro-pentansäure-benzylester



- 15 Eine Lösung von 11.3 g (30.8 mmol) 2(*S*)-tert-Butoxycarbonylamino-5-nitro-4-oxo-pentansäure-benzylester in 300 ml Tetrahydrofuran wird auf -78°C gekühlt, mit 30.8 ml einer 1M Lösung von L-Selectrid® in Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und 1 h bei -78°C nachgerührt. Nach Erwärmen auf RT wird die Lösung vorsichtig mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und der Rückstand in Wasser und Essigsäureethylester aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 vorgereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10/1), die gesammelten Fraktionen werden eingeengt und mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 5/1 ausgerührt. Die zurückbleibenden Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 2.34 g (21% d. Th.) des gewünschten
- 20
- 25

Diastereomers. Aus der Mutterlauge erhält man durch chromatographische Trennung an Lichrospher Diol 10 μ M (Laufmittel: Ethanol/*iso*-Hexan 5/95) weitere 0.8 g (6.7%) des Produkts.

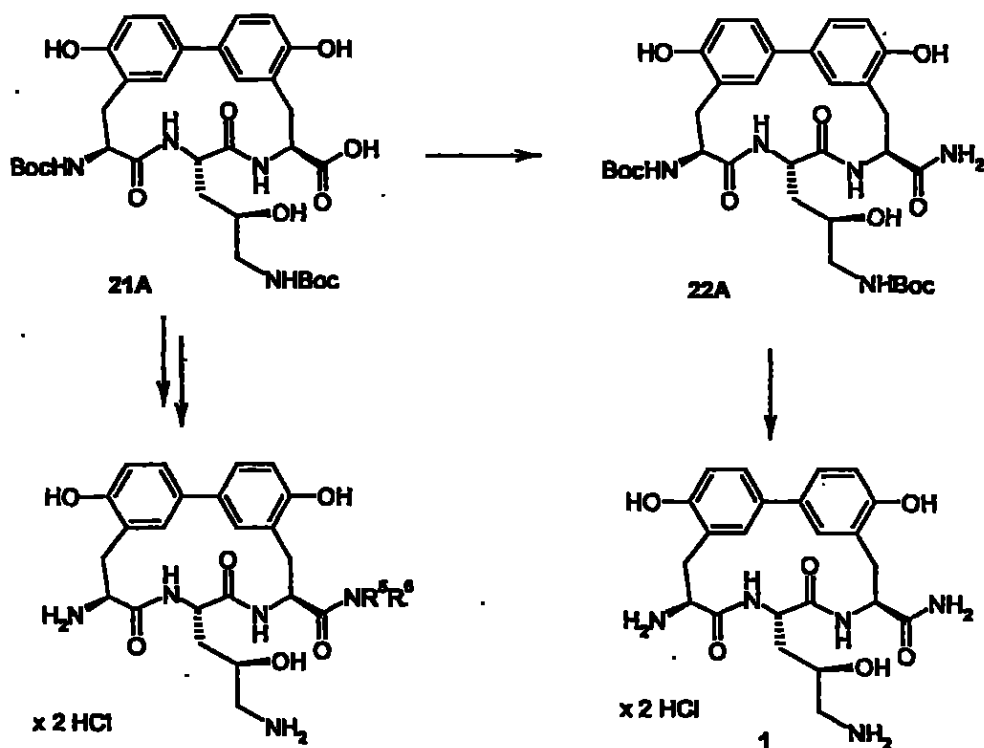
MS (ESI): $m/z = 369$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): $\delta = 1.38$ (s, 9H), 1.77 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 4.10-4.44 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.49 (d, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H).

Ausführungsbeispiele

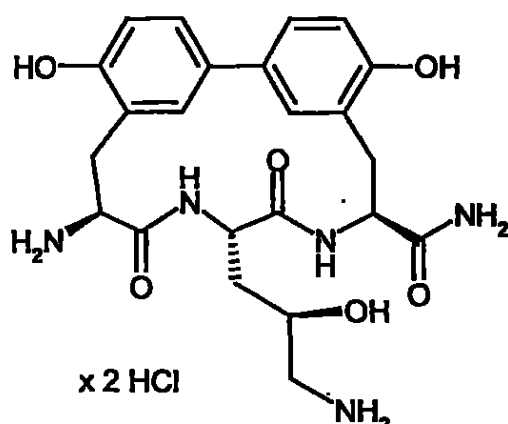
Die Synthese von Ausführungsbeispielen kann ausgehend von partiell geschützten Biphenomycin-Derivaten (wie z.B. 21A) erfolgen.

5

Beispiel 1

10

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]benicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäureamid Dihydrochlorid

**Methode A:**

Zu einer Lösung von 2.15 mg (3.2 μ mol) *tert*-Butyl-(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-(amino-
 5 carbonyl)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-
 tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicos-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxy-propyl-
 carbamat (Beispiel 22A) in trockenem Dioxan (p.a., 1.0 ml) wird unter Argon eine
 4 M Lösung von Salzsäuregas in Dioxan (1.0 ml) zugetropft. Nach ca. 30 min ist
 vollständiger Umsatz erreicht. Das Reaktionsgemisch wird eingefroren und mittels
 10 Gefriertrocknung von Lösungsmitteln befreit. Die Aufreinigung erfolgt durch Gel-
 chromatographie [Sephadex LH-20; Methanol / konzentrierte Salzsäure (1:0.0001)
 dotiert mit Natriumdisulfit], wobei 1.4 mg (80% d. Th.) Produkt erhalten werden.

HPLC-UV-Vis (Methode 14): R_t = 3.09 min.

$\lambda_{\max}$ (qualitativ) = ~204 nm (s), 269 (m), ~285 (sh) (H_2O /Acetonitril + 0.01% TFA
 15 [7:3]).

¹H-NMR (500 MHz, CD_3OD): δ = 1.79 (ddd, 1H, J = 13.6, 9.2, 5.9Hz), 1.99 (ddd,
 1H, J = 13.6, 9.6, 4.0Hz), 2.82 (dd, 1H, J = 12.8, 9.6Hz), 2.87 (dd, 1H, J = 17.1,
 12.1Hz), 3.04 (dd, 1H, J = 12.8, 2.9Hz), 3.11 (dd, 1H, J = 14.8, 3.0Hz), 3.38 (dd, 1H,
 J = 16.9, 1.9Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 11.7, 5.4Hz), 3.92 (tt, 1H, J = 9.4, 3.5Hz), 4.23
 20 (dd, 1H, J = 4.9, 3.0Hz), 4.90 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, J = 8.3Hz), 6.85 (d,
 1H, J = 8.4Hz), 7.10 (d, 1H, J = 2.3Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 8.3, 2.3Hz), 7.36 (dd, 1H,
 J = 8.5, 2.4Hz), 7.44 (d, 1H, J = 2.1Hz).

^{13}C NMR (125.5 MHz, CD_3OD): δ = 30.3, 30.8, 39.5, 45.4, 50.6, 53.8, 55.3, 65.3, 115.6, 116.3, 120.8, 125.3, 126.2, 126.8, 127.0, 130.9, 132.7, 133.5, 155.0, 155.7, 168.4, 172.8, 177.0.

$^1\text{LC-HR-FT-ICR-MS}$ (Methode 13): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.2191

5

gef. 472.2191.

Methode B:

Unter Argon werden 14.8 mg (0.02 mmol) *tert*-Butyl-(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-(aminocarbonyl)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropylcarbamate (Beispiel 22A) in 0.5 ml Dioxan vorgelegt. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt und mit 0.8 ml 4 M Salzsäurelösung in Dioxan tropfenweise versetzt. Nach 45 min wird das Gemisch im Vakuum einrotiert und der Rückstand noch zweimal mit Dioxan aufgenommen und erneut im Vakuum einrotiert. Das Produkt wird am Hochvakuum getrocknet.

15

Ansbeute: 12 mg (100 % d. Th.).

HPLC (Methode 8): R_t = 4.87 min.

MS (EI): m/z = 472 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$)⁺.

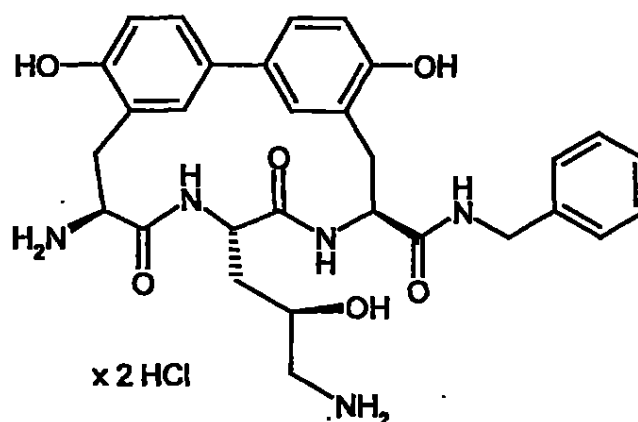
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 0.58-0.67 (m, 2H), 1.65-1.86 (m, 3H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.87-3.02 (m, 4H), 3.09-3.19 (m, 2H), 3.38 (d, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 4.85-5.01 (m, 5H), 6.98 (dd, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H).

20

Beispiel 2

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-*N*-benzyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Dihydrochlorid

25



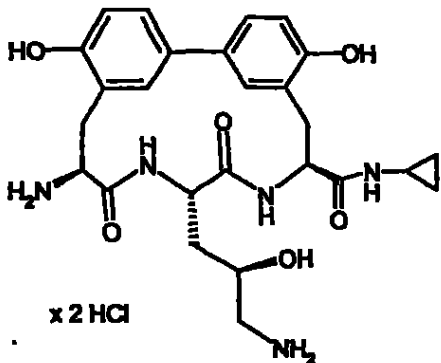
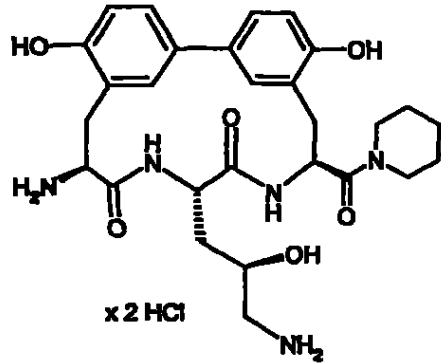
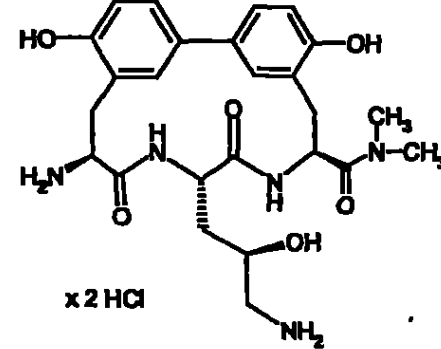
Zu einer Lösung von *tert*-Butyl-(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[(benzylamino)carbonyl]-14-
 5 [(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-
 [14.3.1.1^{2,6}]hemicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropylcarbamate
 (Beispiel 23A) in 0.5 ml 1,4-Dioxan werden unter Eiskühlung 0.5 ml 4 N Salzsäure-
 Lösung in Dioxan getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung wird 2 h
 bei RT gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet wird.
 Der Rückstand wird in einem Gemisch von Dichlormethan und Methanol
 10 aufgenommen und die Lösungsmittel über Nacht abgedampft.

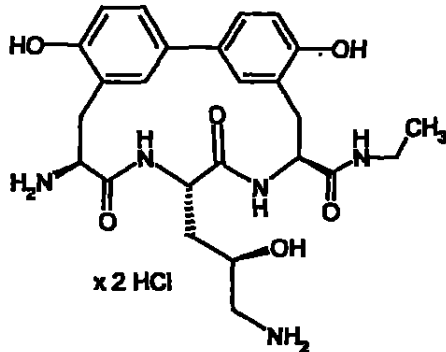
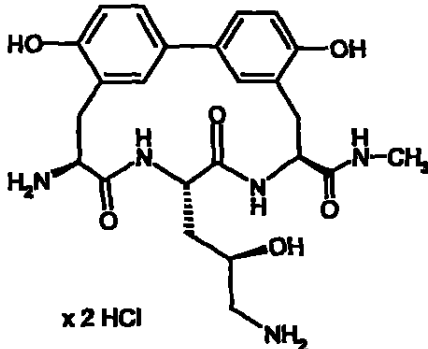
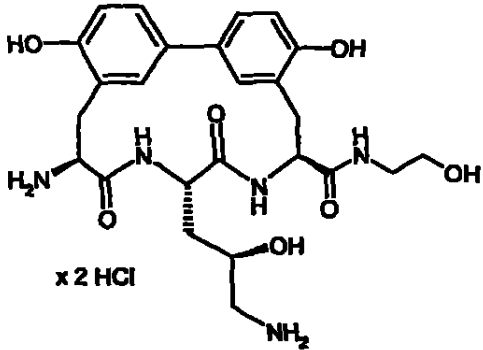
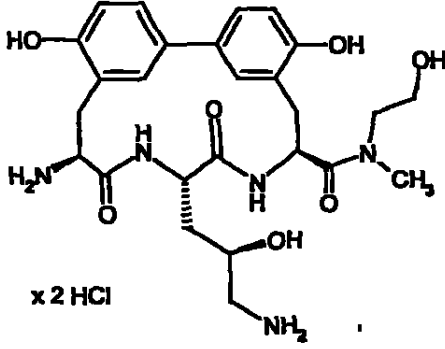
LC-MS (Methode 7): $R_t = 2.02$ min.

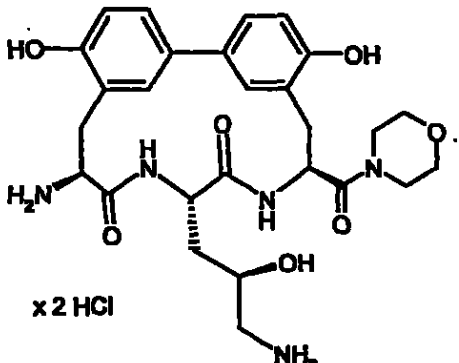
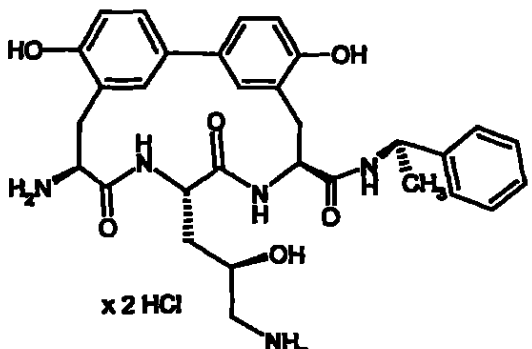
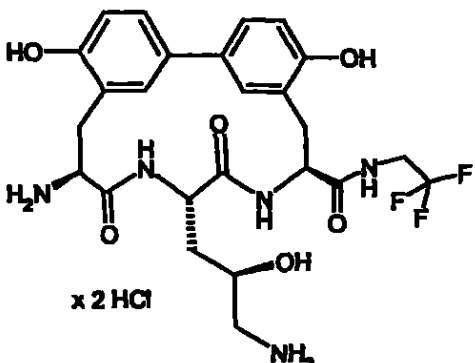
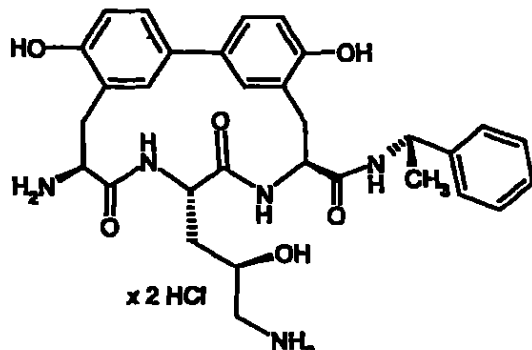
MS (ESI-pos): $m/z = 562$ ($M+H-2HCl$)⁺.

¹H-NMR (400MHz, D₂O): $\delta = 1.70-1.81$ (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 1H), 2.71-2.84 (m,
 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.18 (d, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 4.21-
 15 4.26 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 6.89
 (s, 1H), 7.19-7.24 (m, 4H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.35 (d, 1H).

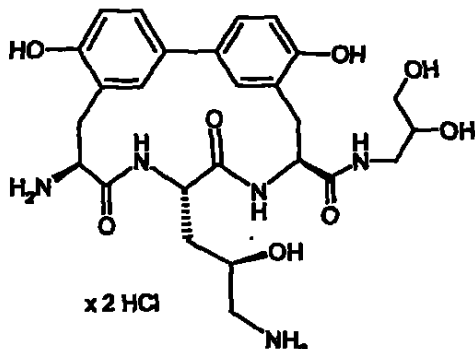
Analog zu Beispiel 1 können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 3
 bis 14 hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
3	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.13 \text{ min.}$ MS (ESIpos): $m/z = 512 (M+H)^+$
4	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.09 \text{ min.}$ MS (ESIpos): $m/z = 540 (M+H)^+$
5	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.44 \text{ min.}$ MS (ESIpos): $m/z = 500 (M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
6	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.35 \text{ min.}$ MS (ESIpos): $m/z = 500 (M+H)^+$
7	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.32 \text{ min.}$ MS (ESIpos): $m/z = 486 (M+H)^+$
8	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.35 \text{ min.}$ MS (ESIpos): $m/z = 516 (M+H)^+$
9	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 21): $R_t = 2.79 \text{ min.}$ MS (ESIpos): $m/z = 530 (M+H)^+$

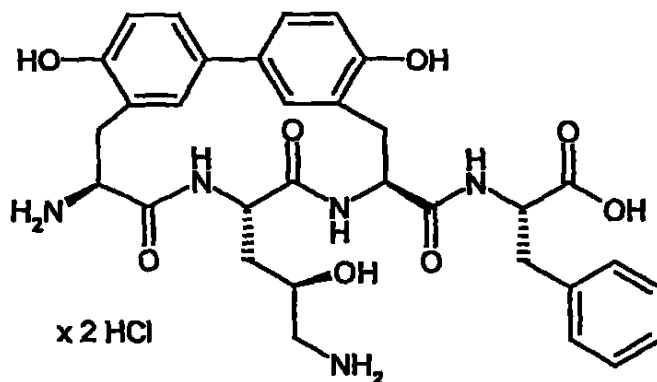
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
10	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 21): $R_t = 2.85 \text{ min.}$ MS (ESIpos): $m/z = 542 (M+H)^+$
11	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 21): $R_t = 3.09 \text{ min.}$ MS (ESIpos): $m/z = 576 (M+H)^+$
12	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 21): $R_t = 2.88 \text{ min.}$ MS (ESIpos): $m/z = 554 (M+H)^+$
13	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 21): $R_t = 3.10 \text{ min.}$ MS (ESIpos): $m/z = 576 (M+H)^+$

95

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
14		¹ H-NMR (400MHz, D ₂ O): δ = 1.78-1.88 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.17-3.30 (m, 2H), 3.33 (d, 1H), 3.42-3.57 (m, 3H), 3.73-3.84 (m, 1H), 4.68-4.82 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.40 (d, 1H). MS (EI): m/z = 546 (M+H) ⁺ , 568 (M+Na) ⁺

Beispiel 15

5 N-[[[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatriacyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicos-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl]-L-phenylalanin Dihydrochlorid



10 0.02 g (0.02 mmol) Benzyl-N-[[[(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)-carbonyl]amino]-11-[(2*R*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl]-10,13-dioxo-9,12-diazatriacyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicos-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-

5 yl]carbonyl)-L-phenylalaninat werden in 6 ml Essigsäure:Wasser:Ethanol (4:1:1) suspendiert und mit 0.01 g Pd/C versetzt. Man hydriert bei Normaldruck unter kräftigem Rühren für 48 h. Die Reaktionslösung wird filtriert. Der Rückstand wird mit 0.25 ml 0.1 N Salzsäure versetzt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer trocknet man im Vakuum. Zur weiteren Reinigung wird in Isopropanol:Diethylether (1:1) ausgeführt.

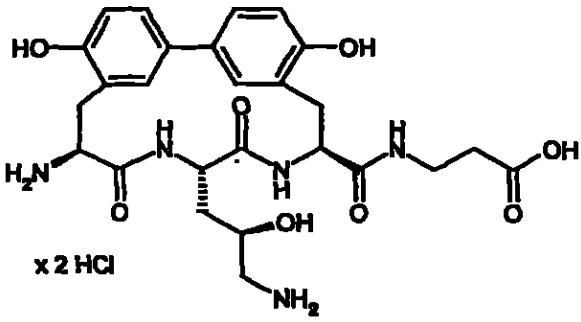
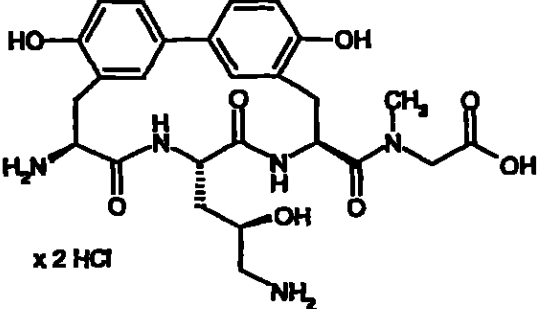
Ausbeute: 0.0037 g (28 % d. Th.)

LC-MS (Methode 15): $R_t = 1.27$ min.

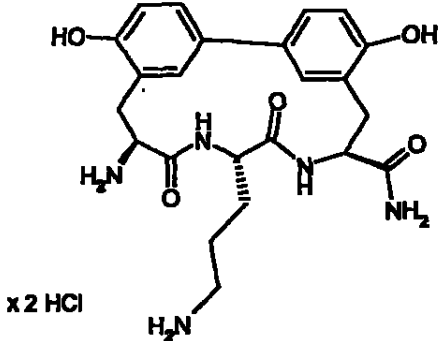
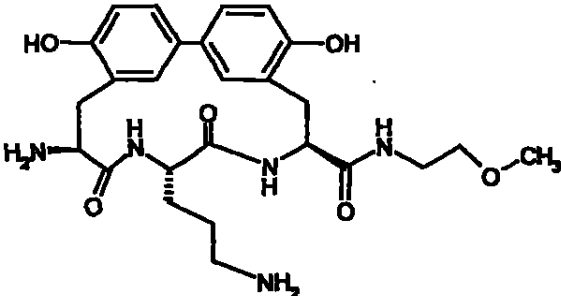
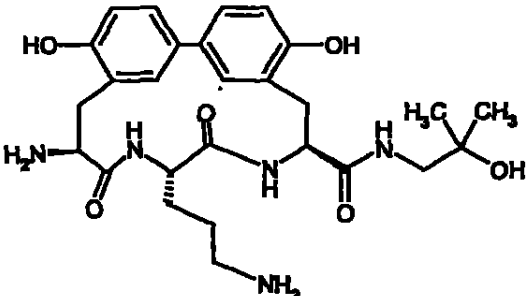
MS (EI): $m/z = 620$ (M+H)⁺

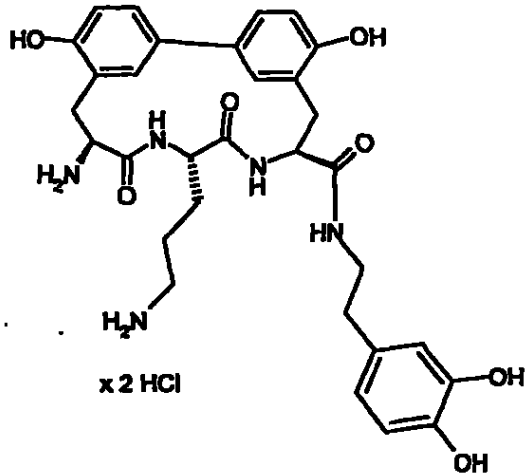
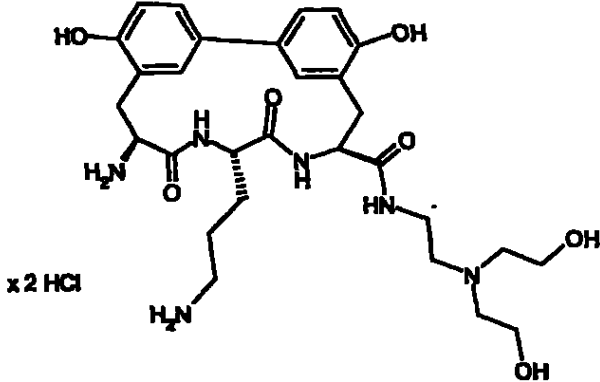
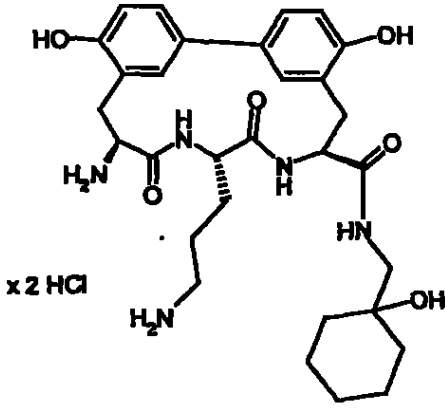
10

In Analogie zu Beispiel 15 können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 16 und 17 hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
16		LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.701$ min. MS (EI): $m/z = 544$ (M+H) ⁺
17		LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.55$ min. MS (EI): $m/z = 544$ (M+H) ⁺

5 Ausgehend von (8S,11S,14S)-14-[(tert-Butoxycarbonyl)-amino-11-[3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 83A) können die in der folgenden Tabelle aufgeführten L-Ornithin-haltigen Amide hergestellt werden (Beispiele 18 bis 24).

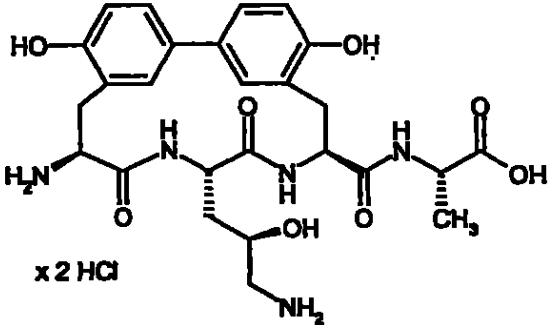
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
18	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.33 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 456$ $(M+H)^+$
19	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.54 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 514$ $(M+H)^+$
20	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 18): $R_t = 0.66 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 528$ $(M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
21	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.6 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 592$ $(M+H)^+$
22	 x 2 HCl	MS (EI): $m/z = 587$ $(M+H)^+$
23	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 18): $R_t = 1.21 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 568$ $(M+H)^+$

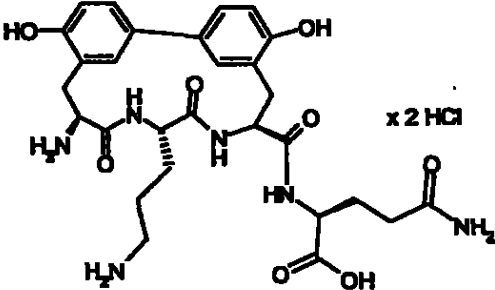
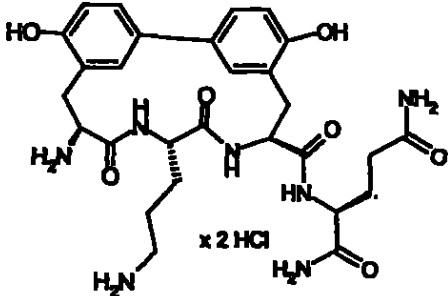
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
24	x 4 HCl	LC-MS (Methode 18): $R_t = 1.27$ min. MS (EI): $m/z = 603$ (M+H) ⁺

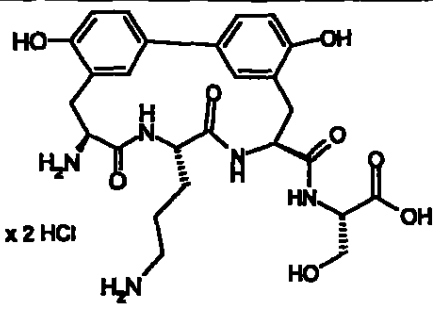
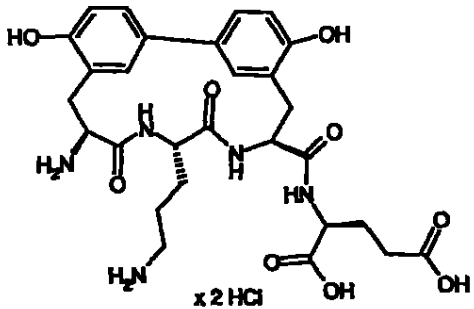
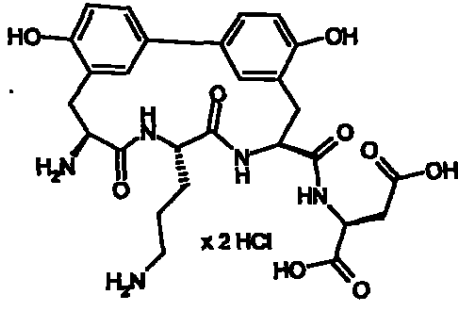
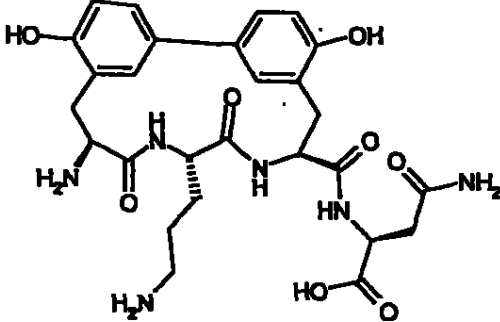
In Analogie zu Beispiel 15 können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 25 und 26 hergestellt werden.

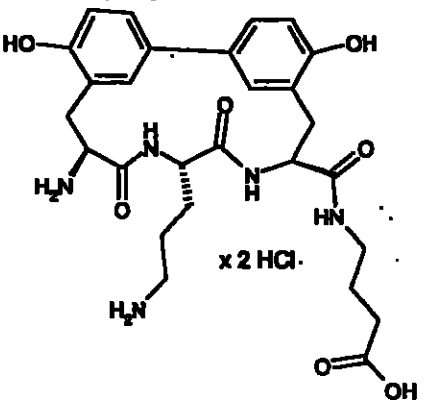
Beispiel-Nr.	Struktur.	Analytische Daten
25	x 2 HCl	LC-MS (Methode 22): $R_t = 0.30$ min MS (EI): $m/z = 530$ (M+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
26		LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.88 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 544$ $(M+H)^+$

5 Ausgehend von (8S,11S,14S)-14-[(tert-Butoxycarbonyl)-amino-11-[3-[(tert-butoxy-carbonyl)amino]propyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 83A) können die in der folgenden Tabelle aufgeführten L-Ornithin-haltigen Amide hergestellt werden (Beispiele 27 bis 33).

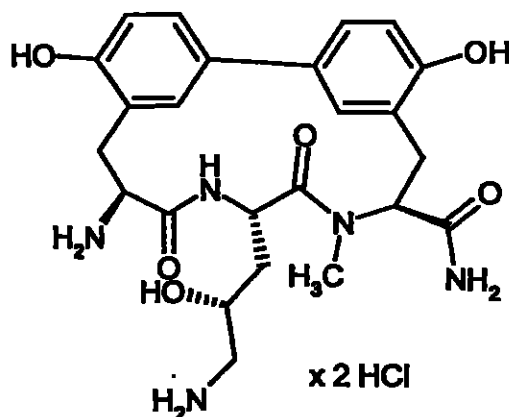
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
27		LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.72 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 584$ $(M+H)^+$
28		LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.69 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 583$ $(M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
29	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.72$ min. MS (EI): $m/z = 543$ (M+H) ⁺
30	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.83$ min. MS (EI): $m/z = 585$ (M+H) ⁺
31	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 23): $R_t = 1.04$ min. MS (EI): $m/z = 571$ (M+H) ⁺
32	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 23): $R_t = 1.00$ min. MS (EI): $m/z = 570$ (M+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
33		LC-MS (Methode 24): $R_t = 0.27$ min. MS (EI): $m/z = 541$ $(M+H)^+$

Beispiel 34

(8S, 11S, 14S)-14-Amino-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,15,16,18-hexaen-carbonsäureamid-Dihydrochlorid

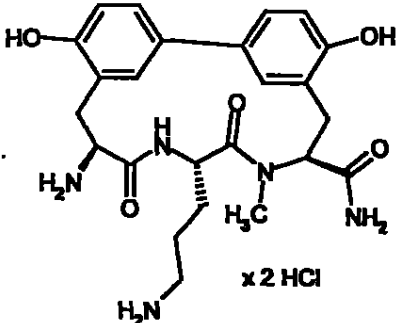


11 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 122A werden in 10 ml Eis-essig/Ethanol/Wasser (4/1/1) gelöst, mit 6 mg Pd-C (10%-ig)-Katalysator versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators dampft man den Rückstand im Vakuum zur Trockne ein, versetzt mit 0.1 N Salzsäure und dampft erneut zur Trockne ein.

Ausbeute: 7 mg (96% d. Th.)

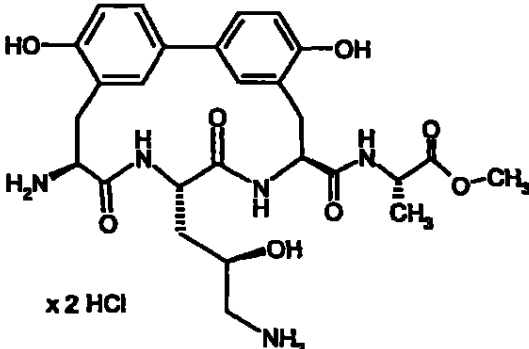
MS (EI): $m/z = 485$ $(M+H)^+$

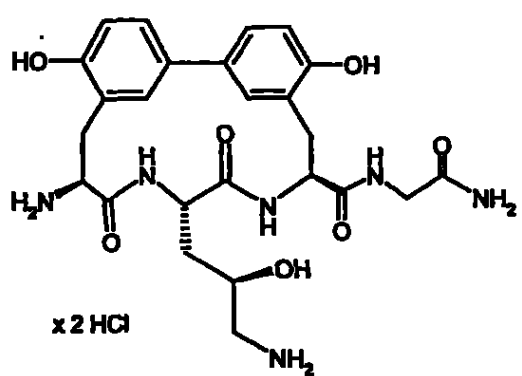
Analog der Vorschrift des Beispiels 34 kann das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel 35 hergestellt werden:

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
35	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 22): $R_t = 1.46$ min. MS (EI): $m/z = 469$ $(M+H)^+$

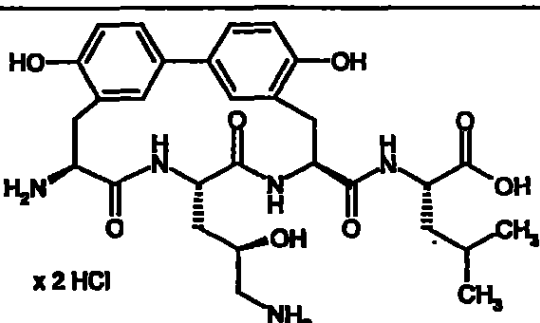
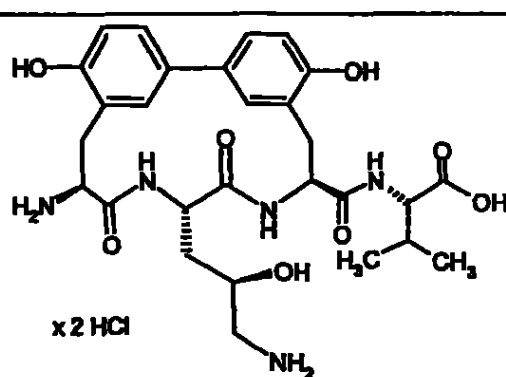
5

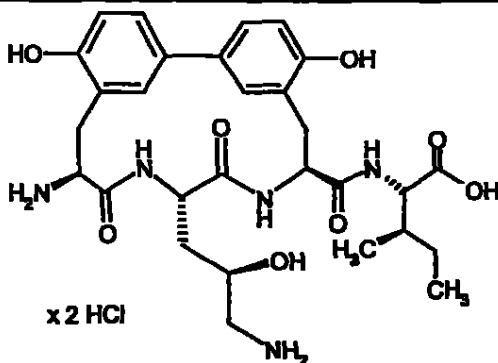
In Analogie zu Beispiel 1 können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 36 und 37 hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
36	 x 2 HCl	LC-MS(Methode 15): $R_t = 1.52$ min MS (EI): $m/z = 558$ $(M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
37	 <chem>N[C@@H](Cc1ccc(O)cc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(O)cc2)C(=O)N[C@@H](CC(O)CN)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(O)cc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(O)cc2)C(=O)N</chem> x 2 HCl	LC-MS(Methode 24): $R_t = 0.42 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 529$ $(M+H)^+$

In Analogie zu Beispiel 15 können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 38 bis 40 hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
38	 <chem>N[C@@H](Cc1ccc(O)cc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(O)cc2)C(=O)N[C@@H](CC(O)CN)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(O)cc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(O)cc2)C(=O)N</chem> x 2 HCl	LC-MS (Methode 23): $R_t = 0.95 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 586$ $(M+H)^+$
39	 <chem>N[C@@H](Cc1ccc(O)cc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(O)cc2)C(=O)N[C@@H](CC(O)CN)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(O)cc1)C(=O)N</chem> x 2 HCl	LC-MS (Methode 24): $R_t = 0.80 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 572$ $(M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
40	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 24): $R_t = 0.94$ min. MS (EI): $m/z = 586$ $(M+H)^+$

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

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

In vitro Transkription-Translation mit *E. coli* Extrakten

Zur Herstellung eines S30-Extraktes werden logarithmisch wachsende *Escherichia coli* MRE 600 (M. Müller; University Freiburg) geerntet, gewaschen und wie beschrieben für den *in vitro* Transkriptions-Translations-Test eingesetzt (Müller, M. and Blobel, G. Proc Natl Acad Sci U S A (1984) 81, pp.7421-7425).

Dem Reaktionsmix des *in vitro* Transkriptions-Translations-Tests werden zusätzlich 1 µl cAMP (11,25 mg/ml) je 50 µl Reaktionsmix zugegeben. Der Testansatz beträgt 105 µl, wobei 5 µl der zu testenden Substanz in 5%igem DMSO vorgelegt werden. Als Transkriptionsmatrize werden 1 µg/100µl Ansatz des Plasmides pBESTLuc (Promega, Deutschland) verwendet. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2,67 mM MgSO₄, 0,1 mM EDTA, 33,3 mM DTT pH 7,8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) zugegeben und die entstehende Biolumineszenz für 1 Minute in einem Luminometer gemessen. Als IC₅₀

wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

In vitro Transkription-Translation mit *S. aureus* Extrakten

5

Konstruktion eines *S. aureus* Luziferase Reporterplasmids

Zur Konstruktion eines Reporterplasmids, welches in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay aus *S. aureus* verwendet werden kann, wird das Plasmid pBESThuc (Promega Corporation, USA) verwendet. Der in diesem Plasmid vor der Firefly Luziferase vorhandene *E. coli* *tac* Promoter wird gegen den *capA1* Promoter mit entsprechender Shine-Dalgarno Sequence aus *S. aureus* ausgetauscht. Dazu werden die Primer CAPFor 5'-CGGCC-AAGCTTACTCGGATCCAGAGTTTGCAAAATATACAGGGGATTATATATAA
15 TGGAAAACAAGAAAGGAAAATAGGAGGTTTATATGGAAGACGCCA-3' und CAPRev 5'-GTCATCGTCGGGAAGACCTG-3' verwendet. Der Primer CAPFor enthält den *capA1* Promotor, die Ribosomenbindestelle und die 5'-Region des Luziferase Gens. Nach PCR unter Verwendung von pBESThuc als Template kann ein PCR-Produkt isoliert werden, welches das Firefly Luziferase Gen mit dem
20 fusionierten *capA1* Promotor enthält. Dieses wird nach einer Restriktion mit ClaI und HindIII in den ebenfalls mit ClaI und HindIII verdauten Vektor pBESThuc ligiert. Das entstandene Plasmid p1a kann in *E. coli* repliziert werden und als Template im *S. aureus in vitro* Transkriptions-Translations-Test verwendet werden.

Herstellung von S30 Extrakten aus *S. aureus*

Sechs Liter BHI Medium werden mit einer 250 ml Übernachtskultur eines *S. aureus* Stammes inokuliert und bei 37°C bis zu einer OD600nm von 2-4 wachsen gelassen. Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet und in 500 ml kaltem Puffer A (10 mM Tris-acetat, pH 8,0, 14 mM Mg-acetat, 1 mM DTT, 1 M KCl) gewaschen.
30 Nach erneutem Abzentrifugieren werden die Zellen in 250 ml kaltem Puffer A mit 50 mM KCl gewaschen und die erhaltenen Pellets bei -20°C für 60 min eingefroren.

Die Pellets werden in 30 bis 60 min auf Eis aufgetaut und bis zu einem Gesamtvolumen von 99 ml in Puffer B (10 mM Tris-acetat, pH 8,0, 20 mM Mg-acetat, 1 mM DTT, 50 mM KCl) aufgenommen. Je 1,5 ml Lysostaphin (0,8 mg/ml) in Puffer B werden in 3 vorgekühlte Zentrifugenbecher vorgelegt und mit je 33 ml
5 der Zellsuspension vermischt. Die Proben werden für 45 bis 60 min bei 37°C unter gelegentlichem Schütteln inkubiert, bevor 150 µl einer 0,5 M DTT Lösung zugesetzt werden. Die lysierten Zellen werden bei 30.000 x g 30 min bei 4°C abzentrifugiert. Das Zellpellet wird nach Aufnahme in Puffer B unter den gleichen Bedingungen nochmals zentrifugiert und die gesammelten Überstände werden vereinigt. Die Über-
10 stände werden nochmals unter gleichen Bedingungen zentrifugiert und zu den oberen 2/3 des Überstandes werden 0,25 Volumen Puffer C (670 mM Tris-acetat, pH 8,0, 20 mM Mg-acetat, 7 mM Na₃-Phosphoenolpyruvat, 7 mM DTT, 5,5 mM ATP, 70 µM Aminosäuren (complete von Promega), 75 µg Pyruvatkinase (Sigma, Deutschland)/ml gegeben. Die Proben werden für 30 min bei 37°C inkubiert. Die
15 Überstände werden über Nacht bei 4°C gegen 2 l Dialysepuffer (10 mM Tris-acetat, pH 8,0, 14 mM Mg-acetat, 1 mM DTT, 60 mM K-acetat) mit einem Pufferwechsel in einem Dialyseschlauch mit 3500 Da Ausschluss dialysiert. Das Dialysat wird auf eine Proteinkonzentration von etwa 10 mg/ml konzentriert, indem der Dialyseschlauch mit kaltem PEG 8000 Pulver (Sigma, Deutschland) bei 4°C bedeckt wird.
20 Die S30 Extrakte können aliquotiert bei -70°C gelagert werden.

Bestimmung der IC₅₀ im *S. aureus* in vitro Transcriptions-Translations-Assay

Die Inhibition der Proteinbiosynthese der Verbindungen kann in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay gezeigt werden. Der Assay beruht auf der
25 zellfreien Transkription und Translation von Firefly Luziferase unter Verwendung des Reporterplasmids pla als Template und aus *S. aureus* gewonnenen zellfreien S30 Extrakten. Die Aktivität der entstandenen Luziferase kann durch Lumineszenz-messung nachgewiesen werden.

30 Die Menge an einzusetzenden S30 Extrakt bzw. Plasmid pla muss für jede Präparation erneut ausgetestet werden, um eine optimale Konzentration im Test zu

gewährleisten. 3 µl der zu testenden Substanz gelöst in 5% DMSO werden in eine MTP vorgelegt. Anschließend werden 10 µl einer geeignet konzentrierten Plasmidlösung zugegeben. Anschließend werden 46 µl eines Gemisches aus 23 µl Premix (500 mM K-acetat, 87,5 mM Tris-acetat, pH 8,0, 67,5 mM Ammoniumacetat, 5 mM DTT, 50 µg Folsäure/ml, 87,5 mg PEG 8000/ml, 5 mM ATP, 1,25 mM je NTP, 20 µM je Aminosäure, 50 mM PEP (Na₃-Salz), 2,5 mM cAMP, 250 µg je *E. coli* tRNA/ml) und 23 µl einer geeigneten Menge *S. aureus* S30 Extrakt zugegeben und vermischt. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2,67 mM MgSO₄, 0,1 mM EDTA, 33,3 mM DTT pH 7,8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) und die entstehende Biolumineszenz für 1 min in einem Luminometer gemessen. Als IC₅₀ wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

15 Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK):

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die MHK der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Flüssigdihtionstest im 96er-Mikrotiter-Platten-Maßstab bestimmt. Die Bakterienkeime wurden in einem Minimalmedium (18,5 mM Na₂HPO₄, 5,7 mM KH₂PO₄, 9,3 mM NH₄Cl, 2,8 mM MgSO₄, 17,1 mM NaCl, 0,033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1,2 µg/ml Nicotinsäure, 0,003 µg/ml Biotin, 1% Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure mit Ausnahme von Phenylalanin; [H.-P. Kroll; unveröffentlicht]) unter Zusatz von 0,4% BH Bouillon kultiviert (Testmedium). Im Fall von *Enterococcus faecalis* ICB 27159 wird dem Testmedium

102

hitzeinaktiviertes fötales Kälberserum (FCS; GibcoBRL, Deutschland) in einer Endkonzentration von 10% zugesetzt. Übernachtskulturen der Testkeime werden auf eine OD₅₇₈ von 0,001 (im Falle der Enterokokken auf 0,01) in frisches Testmedium verdünnt und 1:1 mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) in
5 Testmedium inkubiert (150 µl Endvolumen). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert; Enterokokken in Gegenwart von 5% CO₂.

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftrat, wird als MHK definiert. Die MHK-Werte in µM einiger
10 erfindungsgemäßer Verbindungen gegenüber einer Reihe von Testkeimen sind in der nachstehenden Tabelle beispielhaft aufgeführt. Die Verbindungen zeigen eine abgestufte antibakterielle Wirkung gegen die meisten der Testkeime.

15 Tabelle A

Bsp.	MHK µM	MHK µM	MHK µM	MHK µM	MHK µM	IC50 µM	IC50 µM	IC50 µM
Nr.	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
	133	RN4220	2570	1017219	catarhalis	MHB606	133	RN4220
					M3	Translation	Translation	Translation
1	0,2	0,1	6,25	6,25	1,56	0,15	0,9	0,5
2	25	12,5	50	25	25	0,55	1,3-4,5	3,4
37	0,8	—	—	—	—	—	0,5	—

Alle Konzentrationsangaben in µM.

Systemische Infektion mit *S. aureus* 133

20 Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen kann in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden. Dazu werden die Tiere im allgemeinen mit einem geeigneten virulenten Keim infiziert und anschließend mit der zu testenden Verbindung, die in einer an das jeweilige Therapiemodell angepassten Formulierung vorliegt, behandelt. Speziell kann die
25 Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen

Infektionen in einem Sepsismodell an Mäusen nach Infektion mit *S. aureus* demonstriert werden.

5 Dazu werden *S. aureus* 133 Zellen über Nacht in BH-Bouillon (Oxoid, Deutschland) angezüchtet. Die Übernachtskultur wurde 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und 2 x mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Dr. Lange LP 2W) eine Zellsuspension in Kochsalzlösung mit einer Extinktion von 50 Einheiten eingestellt.
10 Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10 %-igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung wird 0,2 ml/20 g Maus i.p. appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa $1-2 \times 10^6$ Keimen/Maus. Die i.v.-Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über
15 6 Tage protokolliert. Das Tiermodell ist so eingestellt, daß unbehandelte Tiere innerhalb von 24 h nach der Infektion versterben. Für die Beispielverbindung 2 konnte in diesem Modell eine therapeutische Wirkung von ED100 = 1.25 mg/kg demonstriert werden.

20 **B. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

25 **Tablette:**

Zusammensetzung:

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

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

Herstellung:

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

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

10 1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

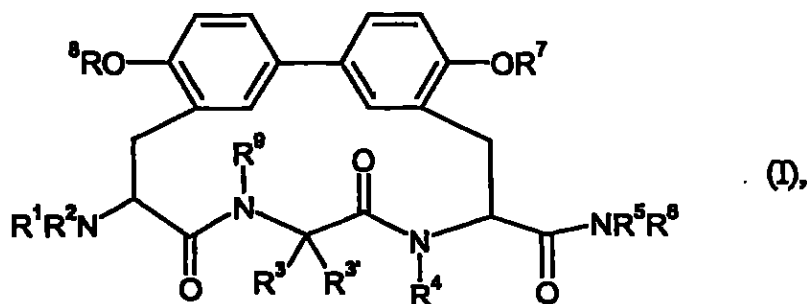
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

15 **Herstellung:**

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

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin

R^1 gleich Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

wobei R^1 außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{1-1} , wobei die Substituenten R^{1-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

R^2 gleich Wasserstoff oder Alkyl ist,

wobei R^2 außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{2-1} , wobei die Substituenten R^{2-1} unabhängig

voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino und Dialkylamino,

oder

5

10

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{1-2} , wobei die Substituenten R^{1-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

15

20

R^3 gleich Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{3-1} , wobei die Substituenten R^{3-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

25

worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{3-2} , wobei die Substituenten R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

30

und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Arylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl,

Arylsulfonyl, Heterocyclyl-sulfonyl oder Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

5 R^3 gleich Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder C_3-C_8 -Cycloalkyl ist,

R^4 gleich Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder C_3-C_8 -Cycloalkyl ist,

10 R^5 gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein aminegebundener Aminosäurerest ist,

wobei R^5 substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-1} ,
wobei die Substituenten R^{5-1} unabhängig voneinander ausgewählt
werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino,
15 Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy,
Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl,
Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, Alkylaminosulfonyl,
Dialkylaminosulfonyl, Arylaminosulfonyl, Heterocyclylaminosulfonyl,
Heteroarylaminosulfonyl, Aminocarbonylamino, Hydroxy-
20 carbonylamino und Alkoxy-carbonylamino,

worin Alkyl, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl
und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3
Substituenten R^{5-2} , wobei die Substituenten R^{5-2} unabhängig
25 voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus
Hydroxy, Amino, Carboxyl und Aminocarbonyl,

R^6 gleich Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist,

30 oder

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-6} , wobei die Substituenten R^{5-6} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, halogeniertes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

R^7 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Alkylcarbonyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl ist,

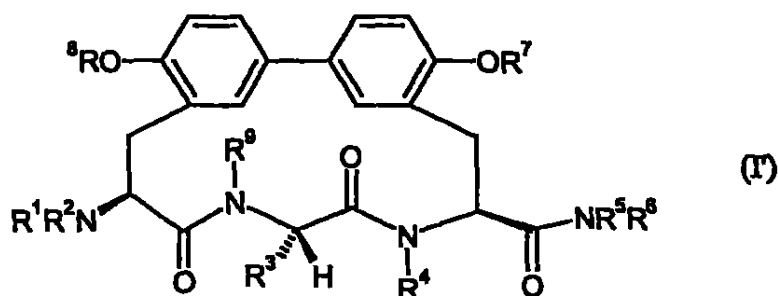
R^8 gleich Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl ist und

R^9 gleich Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl ist

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel

20



entspricht, worin R^1 bis R^9 die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 gleich Wasserstoff, Alkyl oder Alkylcarbonyl ist,

5 R^2 gleich Wasserstoff ist,

R^3 gleich Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{3-1} , wobei die Substituenten R^{3-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

10 worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{3-2} , wobei die Substituenten R^{3-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

20 und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl substituiert sein können,

R^3 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl ist,

25 R^4 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl ist,

R^5 gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein aminegebundener Aminosäurerest ist,

30 wobei Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-1} , wobei

106
die Substituenten R^{5-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

10 worin Alkyl, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-2} , wobei die Substituenten R^{5-2} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Carboxyl und Aminocarbonyl,

15 R^6 gleich Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist,

oder

20 R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-6} , wobei die Substituenten R^{5-6} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

25 R^7 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Alkylcarbonyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl ist,

30 R^8 gleich Wasserstoff ist,

und

R^9 gleich Wasserstoff ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

5

R^1 gleich Wasserstoff ist,

R^2 gleich Wasserstoff ist,

10

R^3 gleich Aminocarbonylmethyl, 3-Aminoprop-1-yl, 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl, 1-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl, 3-Guanidinoprop-1-yl, 2-Aminocarbonyl-ethyl, 2-Hydroxycarbonylethyl, 4-Aminobut-1-yl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Aminoethyl, 4-Amino-3-hydroxybut-1-yl oder (1-Piperidin-3-yl)-methyl ist,

15

$R^{3'}$ gleich Wasserstoff ist,

R^4 gleich Wasserstoff, Methyl, Ethyl, iso-Propyl oder Cyclopropyl ist,

20

R^5 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl ist,

25

wobei Alkyl und Cycloalkyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-1} , wobei die Substituenten R^{5-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Dialkylamino, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_6 - C_{10} -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl, Amino-carbonyl, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl und C_1 - C_6 -Dialkylaminocarbonyl,

30

R^6 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

107

- 177 -

oder

5 R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein
PiperidinyI oder MorpholinyI bilden,

R⁷ gleich Wasserstoff ist,

10 R⁸ gleich Wasserstoff ist,

und

R⁹ gleich Wasserstoff ist.

15 5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ gleich Wasserstoff ist,

20 R² gleich Wasserstoff ist,

R³ gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl ist,

R^{3'} gleich Wasserstoff ist,

25 R⁴ gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R⁵ gleich Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Cyclopropyl ist,

30 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R⁵⁻¹,
wobei die Substituenten R⁵⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt

werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, Carboxyl, Aminocarbonyl und Phenyl,

R^6 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

5

R^7 gleich Wasserstoff ist,

R^8 gleich Wasserstoff ist,

10

und

R^9 gleich Wasserstoff ist.

15

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 gleich Wasserstoff ist.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 6, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 gleich Wasserstoff ist.

20

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl ist.

25

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 gleich Wasserstoff ist.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 gleich Wasserstoff oder Methyl.

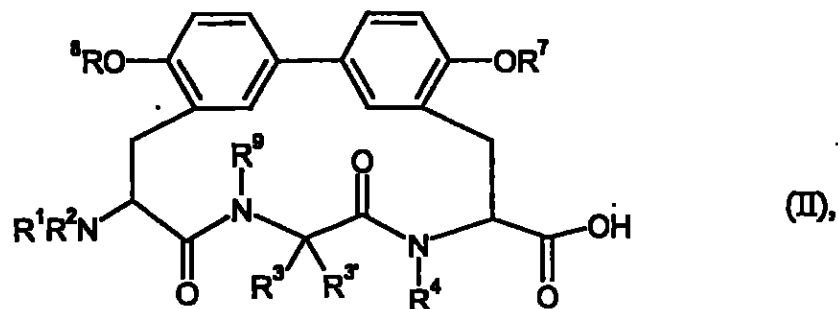
30

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass

R^5 gleich Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Cyclopropyl ist,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{5-1} , wobei die Substituenten R^{5-1} unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, Carboxyl, Amino-carbonyl und Phenyl.

- 5
- 10
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass R^6 gleich Wasserstoff oder Methyl ist.
- 15
13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 6 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein PiperidinyI oder Morpholinyl bilden.
14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass R^7 gleich Wasserstoff ist.
- 20
15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 6 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass R^8 gleich Wasserstoff ist.
16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 6 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass R^9 gleich Wasserstoff ist.
- 25
17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



worin R^1 bis R^4 und R^7 bis R^9 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

5

mit einer Verbindung der Formel



10

worin R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, umgesetzt wird.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

15

19. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder sonstigen Exzipienten.

20

20. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Erkrankungen.

25

21. Arzneimittel nach Anspruch 19 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.

109

22. Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06078

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used),

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1993:60099 XP002258609 abstract & U. SCHMIDT ET AL.: "Amino acids and peptides. 84. Synthesis of biologically active cyclopeptides. 24. Total synthesis of the biphenomycins. III. Synthesis of biphenomycin B" SYNTHESIS., vol. 10, 1992, pages 1025-1030, THIEME VERLAG, STUTTGART., DE ISSN: 0039-7881 cited in the application --- -/--	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2003

Date of mailing of the international search report

13/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06078

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1987:637278 XP002258610 abstract & K. RAJAMOORTHY ET AL.: "Stereochemistry of the cyclic tripeptide antibiotic WS-43708A" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 52, no. 24, 1987, pages 5435-5437, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0022-3263 cited in the application	1-22
A	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1986:84995 XP002258611 abstract & I. UCHIDA ET AL.: "Biphenomycins A and B, novel peptide antibiotics. II. Structural elucidation of biphenomycins A and B" JOURNAL OF ANTIBIOTICS., vol. 38, no. 11, 1985, pages 1462-1468, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION, TOKYO., JP ISSN: 0021-8820 cited in the application	1-22
A	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1985:167162 XP002258612 abstract & I. UCHIDA ET AL.: "Structure of WS-43708A, a novel cyclic peptide antibiotic" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 50, no. 8, 1985, pages 1341-1342, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0022-3263 cited in the application	1-22
A	US 5 840 682 A (CLERC FRANCOIS-FREDERIC ET AL) 24 November 1998 (1998-11-24) Spalte 1, Formel (I) column 5, line 62 -column 6, line 9	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/06078

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although Claim 22 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06078

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5840682	A	24-11-1998	FR	2720066 A1	24-11-1995
			AT	178905 T	15-04-1999
			AU	2619595 A	18-12-1995
			DE	69509084 D1	20-05-1999
			DE	69509084 T2	12-08-1999
			DK	759934 T3	02-08-1999
			EP	0759934 A1	05-03-1997
			ES	2132671 T3	16-08-1999
			WO	9532218 A1	30-11-1995
			GR	3029950 T3	30-07-1999
			IL	113767 A	11-04-1999
			JP	10500424 T	13-01-1998
			ZA	9504026 A	06-03-1996

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07K5/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07K		
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) CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1993:60099 XP002258609 Zusammenfassung & U. SCHMIDT ET AL.: "Amino acids and peptides. 84. Synthesis of biologically active cyclopeptides. 24. Total synthesis of the biphenomycins. III. Synthesis of biphenomycin B" SYNTHESIS., Bd. 10, 1992, Seiten 1025-1030, THIEME VERLAG, STUTTGART., DE ISSN: 0039-7881 in der Anmeldung erwähnt --- -/-	1-22
☒ 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 21. Oktober 2003		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 13/11/2003
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		Bevollmächtigter Bediensteter Hoepfner, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06078

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1987:637278 XP002258610 Zusammenfassung & K. RAJAMOORTHY ET AL.: "Stereochemistry of the cyclic tripeptide antibiotic WS-43708A" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 52, Nr. 24, 1987, Seiten 5435-5437, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0022-3263 in der Anmeldung erwähnt	1-22
A	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1986:84995 XP002258611 Zusammenfassung & I. UCHIDA ET AL.: "Biphenomycins A and B, novel peptide antibiotics. II. Structural elucidation of biphenomycins A and B" JOURNAL OF ANTIBIOTICS., Bd. 38, Nr. 11, 1985, Seiten 1462-1468, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION, TOKYO., JP ISSN: 0021-8820 in der Anmeldung erwähnt	1-22
A	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1985:167162 XP002258612 Zusammenfassung & I. UCHIDA ET AL.: "Structure of WS-43708A, a novel cyclic peptide antibiotic" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 50, Nr. 8, 1985, Seiten 1341-1342, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0022-3263 in der Anmeldung erwähnt	1-22
A	US 5 840 682 A (CLERC FRANCOIS-FREDERIC ET AL) 24. November 1998 (1998-11-24) Spalte 1, Formel (I) Spalte 5, Zeile 62.-Spalte 6, Zeile 9	1-22

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 22 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche auf der Basis der behaupteten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung durchgeführt.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/06078

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5840682 A	24-11-1998	FR 2720066 A1	24-11-1995
		AT 178905 T	15-04-1999
		AU 2619595 A	18-12-1995
		DE 69509084 D1	20-05-1999
		DE 69509084 T2	12-08-1999
		DK 759934 T3	02-08-1999
		EP 0759934 A1	05-03-1997
		ES 2132671 T3	16-08-1999
		WO 9532218 A1	30-11-1995
		GR 3029950 T3	30-07-1999
		IL 113767 A	11-04-1999
		JP 10500424 T	13-01-1998
		ZA 9504026 A	06-03-1996

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference LEA35722-WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/006078	International filing date (day/month/year) 10 June 2003 (10.06.2003)	Priority date (day/month/year) 17 June 2002 (17.06.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 5/00		
Applicant BAYER HEALTHCARE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08 January 2004 (08.01.2004)	Date of completion of this report 13 February 2004 (13.02.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP2003/006078

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

116

Referencia del expediente del agente o solicitante LE A 35722 -WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud internacional No. PCT/EP2003/006078	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 10 de junio de 2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 17 de junio de 2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07K 5/00		
Solicitante BAYER HEALTHCARE AG		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.
2. Este **INFORME** consta de una total de 2 hojas, incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de **ANEXOS**, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de hojas.
3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

I	☒	Fundamentos del Informe
II	☐	Prioridad
III	☒	No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
IV	☐	Carencia de unidad de la invención
V	☒	Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos de la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 08 de enero de 2004	Fecha de terminación de este reporte 13 de febrero de 2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Fax:	Funcionario Autorizado Teléfono No.

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (julio 1998)



I. Base del Informe

La base de este informe es la solicitud como se presentó originalmente.

III. No establecimiento de concepto con relación a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La pregunta si la invención que se reivindica parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo, o tener aplicación industrial no ha sido el objeto del examen preliminar internacional con relación a las reivindicaciones que no han sido buscadas (artículo 17(2)(a) ó (3) y regla 66.1(e) del PCT; ver también informe de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada según la Regla 66.2 (a)(ii) con relación a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial

Al alcance que se ha llevado a cabo el examen preliminar internacional (ver ítem III arriba), se resalta lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera, que la invención, como se define en las reivindicaciones, las cuales han sido objeto de un informe de búsqueda internacional, cumple con los criterios mencionados en el artículo 33(1) del PCT, es decir, parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo y tener aplicabilidad industrial.

118

PCT-ANTRAG

LEA35722-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 03.06.2003 11:27:06 AM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.04.2003)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende Internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die Internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	LEA35722-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	ANTIBAKTERIELLE AMID-MAKROZYKLEN
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	0214 30 71166
II-9	Telefaxnr.	0214 30 53482
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	LAMPE, Thomas
III-1-5	Anschrift:	Karolingerstr. 93 D-40223 Düsseldorf Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

119

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ADELT, Isabelle
III-2-5	Anschrift:	Am Botanischen Garten 5 D-40225 Düsseldorf Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	FR
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BEYER, Dieter
III-3-5	Anschrift:	Ottostr. 27 D-42289 Wuppertal Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BRUNNER, Nina
III-4-5	Anschrift:	Steinhausenstr.19 D-45147 Essen Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ENDERMANN, Rainer
III-5-5	Anschrift:	In den Birken 152a D-42113 Wuppertal Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	EHLERT, Kerstin
III-6-5	Anschrift:	Pahlkestr. 5 Auf den Pöthen 51 D-42115 Wuppertal 42553 Velbert Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 03.06.2003 11:27:06 AM

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KROLL, Hein-Peter
III-7-5	Anschrift:	Pahlkestr. 96 D-42115 Wuppertal Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-8	Anmelder und/oder Erfinder	
III-8-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-8-2	Anmelder für	Nur US
III-8-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	VON NUSSBAUM, Franz
III-8-5	Anschrift:	Neusser Str. 89 Eriedenstr. 75 D-50670 Köln 40219 Düsseldorf Deutschland
III-8-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-8-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-9	Anmelder und/oder Erfinder	
III-9-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-9-2	Anmelder für	Nur US
III-9-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	RADDATZ, Siegfried
III-9-5	Anschrift:	Jakob-Böhme-Str. 21 D-51065 Köln Deutschland
III-9-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-9-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-10	Anmelder und/oder Erfinder	
III-10-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-10-2	Anmelder für	Nur US
III-10-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	RUDOLPH, Joachim
III-10-5	Anschrift:	308 North River Street Guilford, CT 06437 Ver. St. von Amerika
III-10-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-10-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	US
III-11	Anmelder und/oder Erfinder	
III-11-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-11-2	Anmelder für	Nur US
III-11-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHIFFER, Guido
III-11-5	Anschrift:	Neuer Triebel 91 D-42111 Wuppertal Deutschland
III-11-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-11-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 03.08.2003 11:27:08 AM

III-12	Anmelder und/oder Erfinder	
III-12-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-12-2	Anmelder für	Nur US
III-12-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHUMACHER, Andreas
III-12-5	Anschrift:	Am Neubrunnen 15 D-79588 Efringen-Kirchen Deutschland
III-12-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-12-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-13	Anmelder und/oder Erfinder	
III-13-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-13-2	Anmelder für	Nur US
III-13-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	CANCHO-GRANDE, Yolanda
III-13-5	Anschrift:	Lindenstr. 28 D-40723 Hilden Deutschland
III-13-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	ES
III-13-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-14	Anmelder und/oder Erfinder	
III-14-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-14-2	Anmelder für	Nur US
III-14-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MICHELS, Martin
III-14-5	Anschrift:	Nibelungenstr. 65 D-42653 Solingen Deutschland
III-14-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-14-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-15	Anmelder und/oder Erfinder	
III-15-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-15-2	Anmelder für	Nur US
III-15-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	WEIGAND, Stefan
III-15-5	Anschrift:	Rückertweg 35 D-42115 Wuppertal Deutschland
III-15-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-15-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

PCT-ANTRAG

LEA35722-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 03.06.2003 11:27:06 AM

IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den Internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	0214 30 71166
IV-1-4	Telefaxnr.	0214 30 53482
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Nationales Patent (Staaten, die dem PCT nach Veröffentlichung dieser PCT-EASY-Version beigetreten sind.)	und alle weiteren Staaten, die am Anmeldetag dem PCT angehören.

V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.		
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE	
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	17 Juni 2002 (17.06.2002)	
VI-1-2	Nummer	10226921.1	
VI-1-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	1	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit	-	

124

VIII-2-1	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer II und 51bis.1 Absatz a Ziffer II), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist: Name:	in bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-1 (i)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, LAMPE, Thomas
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, ADELT, Isabelle
VIII-2-1 (iii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, BEYER, Dieter
VIII-2-1 (iv)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, BRUNNER, Nina
VIII-2-1 (v)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, ENDERMANN, Rainer
VIII-2-1 (vi)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, EHLERT, Kerstin
VIII-2-1 (vii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, KROLL, Hein-Peter
VIII-2-1 (viii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, VON NUSSBAUM, Franz
VIII-2-1 (ix)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, RADDATZ, Siegfried
VIII-2-1 (x)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, RUDOLPH, Joachim
VIII-2-1 (xi)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, SCHIFFER, Guido

125

VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, SCHUMACHER, Andreas
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, CANCHO-GRANDE, Yolanda
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, MICHELS, Martin
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, WEIGAND, Stefan
VIII-2-1 (ix)	Diese Erklärung wird abgegeben im Hinblick auf:	alle Bestimmungsstaaten (mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika)

126

PCT-ANTRAG

LEA35722-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 03.06.2003 11:27:06 AM

IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	9	-
IX-2	Beschreibung	169	-
IX-3	Ansprüche	12	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	191	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-9	Original einer gesonderten Vollmacht		-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	 i.V. 	
		ppa. Dr. Petrovicki i.V. Dr. Beyreuther	
X-1-1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT	

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser Int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim internationalen Büro	
------	---	--

1/2

PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 03.06.2003 11:27:06 AM

12-20-2	Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben..	✓
12-21	Nummer des laufenden Kontos	28 000 001
12-22	Datum	03 Juni 2003 (03.06.2003)
12-23	Name und Unterschrift	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT <i>Dr. T. Müller</i> <i>H. V. Meyer</i>

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-2	Prüfergebnisse Staaten	Gelb! Weitere nationale Bestimmung: benutzen Sie aktualisierte Wartungstabellen anstatt dieses Feldes.
13-2-3	Prüfergebnisse Namen	Gelb Anmelder 1.: Anschrift (Straße) nicht angegeben
		Gelb Gemeinsamer Vertreter: Anschrift (Straße) nicht angegeben
13-2-7	Prüfergebnisse Inhalt	Grün? Die internationale Anmeldung enthält keine Zeichnung(en). Bitte überprüfen.
		Gelb Original einer gesonderten Vollmacht Beigefügte Unterlage: "" ist nicht als beigefügt angegeben
13-2-8	Prüfergebnisse Gebühren	Grün? Bitte bestätigen, daß das Gebührenverzeichnis in der zur Zeit geltenden Fassung benutzt wurde
13-2-9	Prüfergebnisse Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht
13-2-10	Prüfergebnisse Anmerken	Grün? Der Name der unterzeichnenden Person oder/und ihre Eigenschaft nicht angegeben. Bitte berücksichtigen Sie, daß einige Anmeldeämter fordern, daß diese Information zusammen mit der Unterschrift vorgeführt wird.

1/h

VIII-2-1	Declaración: Autorización para solicitar y obtener una patente Declaración con relación a la autorización del solicitante, de solicitar y obtener en el momento de la fecha de solicitud internacional una patente (reglas 4.17 ítem II y 51bis. 1 párrafo a ítem II), para el caso, que una declaración de acuerdo con la regla 4.17 ítem IV no sea pertinente: Nombre:	con relación a esta solicitud internacional BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta en poder de lo citado a continuación, autorizado para solicitar y obtener una patente:
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, LAMPE, Thomas
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, ADELT, Isabelle
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, BEYER, Dieter
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, BRUNNER, Nina
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, ENDERMANN, Rainer
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, EHLERT, Kerstin
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, KROLL, Hein-Peter
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, VON NUSSBAUM, Franz
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, RADDATZ, Siegfried

VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, RUDOLPH, Joachim
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, SCHIFFER, Guido
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, SCHUMACHER, Andreas
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, CANCHO-GRANDE, Yolanda
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, MICHELS, Martin
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, WEIGAND, Stefan
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración se emite en vista de:	todos los estados designados (a excepción de los Estados Unidos de América)

EUROPÄISCHES PATENTAMT
INTERNATIONALE ANMELDUNG

80298 MÜNCHEN

Bayer AG
Bayer Business Services
Law & Patents
Trademarks / IP-Services

Patent Applications

51368 Leverkusen, Germany
Tel.: +49 (0) 214 30-7 11 66
Fax: +49 (0) 214 30-5 34 82

Email: kal.kampmann@Bayer888.com

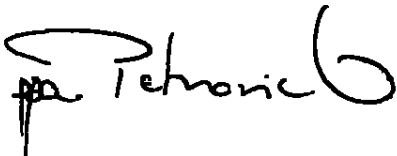
KK/By/ZI
Leverkusen, 03-08-04
Le A 35 722-WO

PCT-Antrag Le A 35 722-WO

In Ergänzung des PCT-Antrags wird hiermit beantragt, die im Recherchenbericht aufgeführten Druckschriften insgesamt 3-fach zu übermitteln.

Die fällige Gebühr in Höhe von EURO 40,- ist vom Konto Nr. 28 000 001 der BAYER AG abzubuchen. Ein entsprechender Abbuchungsauftrag liegt bei.

BAYER AG



Patente und Lizenzen



Patente und Lizenzen

Anlage(n)

1/2
Vorstand:
Werner Werning
Vorsitzender

Rosa Kühn, Udo Oels,
Richard Post

Vorsitzender des Aufsichtsrats:
Manfred Schneider
Stitz der Gesellschaft: Leverkusen
Eintragung: Amtsgericht Leverkusen HRB 1177

131

1

MACROCICLOS DE AMIDA ANTIBACTERIANOS

La invención se refiere a macrociclos de amida antibacterianos y a procedimientos para su preparación así como a su uso para la preparación de
5 medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de infecciones bacterianas.

En el documento US 3.452.136, Dissertation R. U. Meyer, Universidad de Stuttgart, Alemania 1991, Dissertation V. Leitenberger, Universidad de Stuttgart, Alemania 1991, Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc.,
10 Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61, se describe como antibacterianamente activa la sustancia natural bifenomicina B. La estructura de la bifenomicina B comprende la fórmula (I)
15 subsiguiente, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 y R^9 son igual a hidrógeno, R^3 es igual a 3-amino-2-hidroxi-prop-1-ilo y $C(O)NR^5R^6$ está reemplazado por carboxilo (COOH). Las etapas parciales de la síntesis de la bifenomicina B se describen en Synlett (2003), 4, 522-525.

Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am.
20 Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1), 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8, J. Chem. Soc, Chem. Commun.
25 (1992), (13), 951-3 describen una sustancia de origen natural estructuralmente

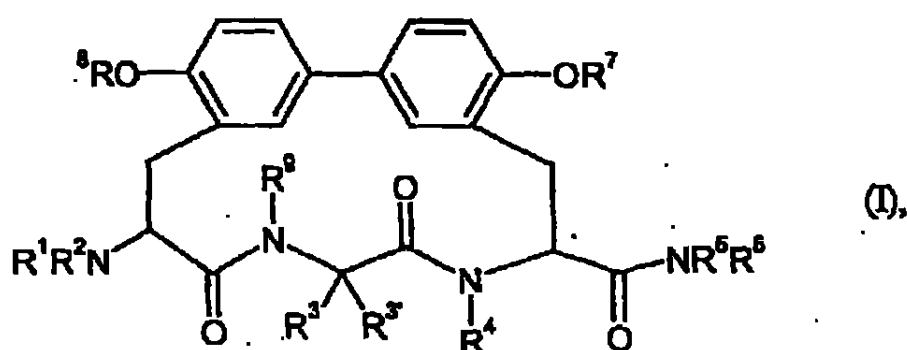
relacionada, la bifenomicina A, que presenta en el macrociclo otra sustitución con un grupo hidroxílico.

La sustancia de origen natural no comprende en lo referente a sus propiedades los requisitos que se establecen en los medicamentos
5 antibacterianos. En el mercado se dispone de agentes de actividad antibacteriana de otro tipo de estructura, sin embargo esta puede dar lugar normalmente a un desarrollo de resistencia. Por tanto son deseables nuevos agentes para una terapia buena y efectiva.

Un objetivo de la presente invención es, por tanto, proporcionar
10 compuestos nuevos y alternativos con la misma o mejor actividad antibacteriana para el tratamiento de enfermedades bacterianas en humanos y animales.

De forma sorprendente se ha encontrado que los derivados de estas sustancias de origen natural, en los que el grupo carboxilo de la sustancia de
15 origen natural se intercambia con un grupo amida, son antibacterianamente efectivos.

Son objeto de la invención los compuestos de fórmula



en la que

R¹ es igual a hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclicarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclicsulfonilo, heteroarilsulfonilo o un resto de aminoácido unido por carbonilo,

en donde **R¹** salvo para hidrógeno puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes **R¹⁻¹**, en donde los sustituyentes **R¹⁻¹** se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxí, alcoxi y carboxilo,

R² es igual a hidrógeno o alquilo,

en donde **R²** salvo para hidrógeno puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes **R²⁻¹**, en donde los sustituyentes **R²⁻¹** se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino y dialquilamino,

20

o

R¹ y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, que puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes **R¹⁻²**, en donde los sustituyentes **R²⁻¹** se seleccionan independientemente

25

unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo,

5 R^3 es igual a hidrógeno, alquilo o el grupo lateral de un aminoácido, en donde alquilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{3-1} , en donde los sustituyentes R^{3-1} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, 10 hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, guanidino y amidino,

en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1 ó 2 sustituyentes R^{3-2} , en donde los sustituyentes 15 R^{3-2} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo y amino,

y en donde los grupos amino libres en el grupo lateral del aminoácido pueden estar sustituidos con alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, 20 arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilamino-carbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterocicilil-sulfonilo o heteroarilsulfonilo,

- R³** es igual a hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈,
- R⁴** es igual a hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈,
- 5 **R⁵** es igual a hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o un resto aminoácido unido por amino,
- en donde R⁵ puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁵⁻¹, en donde los sustituyentes R⁵⁻¹ se seleccionan independientemente unos
- 10 de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo,
- 15 dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, heteroarilaminosulfonilo, aminocarbonilamino, hidroxycarbonilamino y alcoxycarbonilamino,
- en donde alquilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 ó
- 20 3 sustituyentes R⁵⁻², en donde los sustituyentes R⁵⁻² se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por hidroxilo, amino, carboxilo y aminocarbonilo,
- 25 **R⁶** es igual a hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

o

R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un
heterociclo, que puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁵⁻
6, en donde los sustituyentes R⁵⁻⁶ se seleccionan independientemente
unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo,
nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, arilo
halogenado, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, alcoxi, carboxilo,
alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo y
dialquilaminocarbonilo,

R⁷ es igual a hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo o cicloalquilo C₃-C₆,

R⁸ es igual a hidrógeno o alquilo C₁-C₆, y

R⁹ es igual a hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

20

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de
fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos
comprendidos por la fórmula (I) de la fórmula (I') mencionada más adelante y
sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos
25 mencionados más adelante como ejemplo(s) de realización, comprendidos por

las fórmulas (I) y/o (I') y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto en los compuestos mencionados más adelante, comprendidos por la fórmula (I) y/o (I') no se traten ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas
5 estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros) dependiendo de su estructura. La invención se refiere, por tanto, a los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se aíslan mediante procedimientos conocidos como cromatografía en fase quiral o cristalización con aminas quirales o ácidos
10 quirales los constituyentes individuales estereoisoméricos de forma conocida.

La invención se refiere también, dependiendo de la estructura de los compuestos, a tautómeros de los compuestos.

Como sales son preferidas en el marco de la invención las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención.

15 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos (I) comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido
20 acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido trifluoroacético y ácido succínico.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos (I) comprenden también sales de bases usuales, como por ejemplo y preferiblemente sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y de potasio), sales de
25 alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio,

derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como por ejemplo y preferiblemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-
5 metilmorfolina, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos que en estado sólido o líquido forman mediante coordinación con moléculas de disolvente un complejo. Los hidratos son una
10 forma especial de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua.

En el marco de la presente invención los sustituyentes presentan, en tanto no se especifique de otra forma, el siguiente significado:

Alquilo así como las partes alquilo en los sustituyentes como alcoxi, mono- y dialquilamino, alquilsulfonilo comprenden alquilo lineal y ramificado,
15 por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ especialmente alquilo C₁-C₆ y C₁-C₄.

Alquilo C₁-C₆ comprende metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- sec- y terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo,

Alquilo C₁-C₄ comprende metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i-, sec- y terc-butilo,

20 Alquilcarbonilo representa en el marco de la invención preferiblemente un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.

Alquenilo comprende alquenilo C₂-C₁₂ lineal o ramificado, especialmente
25 alquenilo C₂-C₆ y C₂-C₄ como, por ejemplo, vinilo, alilo, prop-1-en-1-ilo,

isopropenilo, but-1-enilo, but-2-enilo, buta-1,2-dienilo, buta-1,3-dienilo.

Alquinilo comprende alquinilo C_2-C_{12} lineal o ramificado, especialmente alquinilo C_2-C_8 y C_2-C_4 como, por ejemplo, etinilo, propargilo (2-propinilo), 1-propinilo, but-1-inilo, but-2-inilo.

5 Cicloalquilo comprende restos hidrocarburos saturados policíclicos con hasta 14 átomos de carbono, a saber, alquilo C_3-C_{12} monocíclico, preferiblemente alquilo C_3-C_8 , especialmente alquilo C_3-C_8 como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y alquilo policíclico, es decir, preferiblemente alquilo C_7-C_{14} bicíclico
10 y tricíclico, dado el caso, alquilo C_7-C_{14} espirocíclico como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]-hept-1-ilo, biciclo[2.2.1]-hept-2-ilo, biciclo[2.2.1]-hept-7-ilo, biciclo[2.2.2]-oct-2-ilo, biciclo[3.2.1]-oct-1-ilo, biciclo[3.2.2]-non-2-ilo y adamantilo.

Ariilo representa en el marco de la invención un resto aromático con
15 preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono. Preferiblemente los restos ariilo son fenilo y naftilo.

Alcoxi representa en el marco de la invención preferiblemente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada, especialmente con 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada
20 con 1 a 3 átomos de carbono. Por ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, t-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Alcoxycarbonilo representa en el marco de la invención preferiblemente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono, que está unido por un grupo carbonilo. Se prefiere un resto
25 alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Por

10

ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y t-butoxycarbonilo.

Monoalquilamino (alquilamino) representa en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada, que
5 preferiblemente presenta de 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 2 átomos de carbono. Se prefiere un resto monoalquilamino de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metilamino, etilamina, n-propilamino, isopropilamino, t-butilamino, n-pentilamino y n-hexilamino.

10 **Dialquilamino** representa en el marco de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada iguales o distintos que presentan preferiblemente respectivamente de 1 a 6, 1 a 4 o bien 1 ó 2 átomos de carbono. Son preferidos los restos dialquilamino de cadena lineal o ramificada con respectivamente 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono por sustituyente
15 alquilo. Por ejemplo y preferiblemente son de mencionar: N,N-dimetilamino, N,N-diethylamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-t-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino.

Monoalquilaminocarbonilo **(alquilaminocarbonilo)** o
20 **dialquilaminocarbonilo** representa en el marco de la invención un grupo amino, que está unido por un grupo carbonilo y presenta un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada o dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada iguales o distintos con respectivamente preferiblemente 1 a 4 o bien 1 ó 2 átomos de carbono. Por ejemplo y preferiblemente son de mencionar:
25 metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, t-

butilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo y N-t-butil-N-metilaminocarbonilo.

Arlaminocarbonilo representa en el marco de la invención un resto aromático con preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono que está unido por un grupo aminocarbonilo. Son restos preferidos fenilaminocarbonilo y naftilaminocarbonilo.

Alquilcarbonilamino (acilamino) representa en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alcanolio de cadena lineal o ramificada, que presenta preferiblemente 1 a 6, 1 a 4 o bien 1 ó 2 átomos de carbono y está unido por un grupo carbonilo. Es preferido un resto monoacilamino con 1 ó 2 átomos de carbono. Por ejemplo y preferiblemente son de mencionar: formamido, acetamida, propionamido, n-butiramido y pivaloilamido.

Alcoxycarbonilamino representa en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada, que presenta preferiblemente en el resto alcoxi de 1 a 6 o bien de 1 a 4 átomos de carbono y está unido por un grupo carbonilo. Es preferido un resto alcoxycarbonilamino con 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, n-propoxycarbonilamino y t-butoxycarbonilamino.

Heterociclilo (heterociclo) representa un resto heterociclo mono- o policíclico con 4 a 10 átomos de anillo y hasta 3, preferiblemente 1 heteroátomos o heterogrupos del grupo de N, O, S, SO, NO₂, se prefiere heterociclilo de 4 a 8 miembros, especialmente de 5 a 6 miembros. Se prefiere heterociclilo mono- o bicíclico. Es especialmente preferido el heterociclilo monocíclico. Como heteroátomos son preferidos N y O. Los restos heterociclilo

pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Son preferidos los restos heterociclilo saturados. Los restos heterociclilo pueden estar unidos por un átomo de carbono o un heteroátomo. Son especialmente preferidos los restos heterociclilo de 5 a 6 miembros, monocíclicos saturados con hasta dos
5 heteroátomos del grupo de O, N y S. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: oxetan-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piranilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tiopiranilo, morfolin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, perhidroazepinilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo. A este respecto un anillo
10 nitrógeno-heterociclilo es un heterociclilo que presenta como heteroátomo sólo átomos de nitrógeno.

Heteroarilo representa un resto aromático, mono- o bicíclico con 5 a 10 átomos de anillo y hasta 5 heteroátomos del grupo de S, O y/o N. Son preferidos los heteroarilos de 5 a 6 miembros con hasta 4 heteroátomos. El
15 resto heteroarilo puede estar unido por un átomo de carbono o heteroátomo. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazínilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

Carbonilo representa un grupo $-C(O)$. Correspondientemente son
20 arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo y heteroarilcarbonilo sustituidos en el grupo carbonilo con los restos correspondientes, es decir arilo, heterociclilo etc.

Sulfonilo representa un grupo $-S(O)_2$. Correspondientemente son alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo y heteroarilsulfonilo sustituidos en el grupo sulfonilo con los restos correspondiente, es decir, alquilo, arilo etc.

25 Aminosulfonilo representa un grupo $-S(O)_2NH_2$. Correspondientemente

son alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo y heteroarilaminosulfonilo sustituidos en el grupo amino con los restos correspondientes, es decir alquilo, arilo etc.

Halógeno incluye en el marco de la invención fluoro, cloro, bromo y yodo. Son preferidos el fluoro o cloro.

Con grupo lateral de un aminoácido se entiende en el marco de la invención tal resto orgánico de una molécula de α -aminoácido, que está unido al átomo de carbono α del aminoácido. Son preferidos a este respecto los restos de α -aminoácido de origen natural en la configuración L o en la configuración D, especialmente α -aminoácidos de origen natural en la configuración L natural.

A tal efecto se consideran, por ejemplo, hidrógeno (glicina), metilo (alanina), prop-2-ilo (valina), 2-metil-prop-1-ilo (leucina), 1-metil-prop-1-ilo (isoleucina), un grupo (3-indolil)-metilo (triptófano), un grupo bencilo (fenilalanina), un grupo metiltioetilo (metionina), hidroximetilo (serina), p-hidroxibencilo (tirosina), 1-hidroxi-et-1-ilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), carbamoylmetilo (asparagina), carbamoylletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspárgico), carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobut-1-ilo (lisina), 3-guandinoprop-1-ilo (arginina), imidazol-4-ilmetilo (histidina), 3-ureidoprop-1-ilo (citrulina), mercaptoetilo (homocisteína), hidroxietilo (homoserina), 4-amino-3-hidroxibut-1-ilo (hidroxilisina), 3-amino-prop-1-ilo (ornitina), 2-hidroxi-3-amino-prop-1-ilo (hidroxiornitina).

Resto aminoácido unido por carbonilo representa un resto aminoácido que está unido por un grupo carbonilo de la función ácido del aminoácido. Son preferidos a este respecto los α -aminoácidos en la configuración L o en la

14

configuración D, especialmente los α -aminoácidos de origen natural en la configuración L natural, por ejemplo glicina, L-alanina y L-prolina.

Resto aminoácido unido por amino representa un resto aminoácido que está unido por un grupo amino del aminoácido. Son preferidos a este respecto los α -aminoácidos o β -aminoácidos. Son especialmente preferidos a este respecto los α -aminoácidos en la configuración L o en la configuración D, especialmente los α -aminoácidos de origen natural en la configuración L natural, por ejemplo, glicina (R^5 es igual a carboximetilo), alanina (R^5 igual a 1-carboxiet-1-ilo). La función ácida del aminoácido puede presentarse también como éster, por ejemplo, éster metílico, etílico, terc-butílico, o como amida, por ejemplo, grupo aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, bencilaminocarbonilo.

Con grupos protectores de amino se entienden en el marco de la presente invención aquellos restos orgánicos, con grupos amino que se pueden proteger de forma temporal frente al ataque de reactivos, de modo que pueden tener lugar reacciones como oxidación, reducción, sustitución y condensación solo en los lugares deseados (no protegidos). Estos son estables durante la duración de la protección bajo todas las condiciones de las reacciones y operaciones de purificación que se llevan a cabo y son escindibles de nuevo bajo condiciones suaves selectivas y con altos rendimientos (Römpf Lexikon Chemie – versión 2,0, Stuttgart / Nueva York: editorial Georg Thieme 1999, T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley, Nueva York, 1999).

Son preferidos a este respecto los derivados de oxicarbonilo como el carbamato y especialmente los siguientes grupos: benziloxicarbonilo, 4-bromo-

165

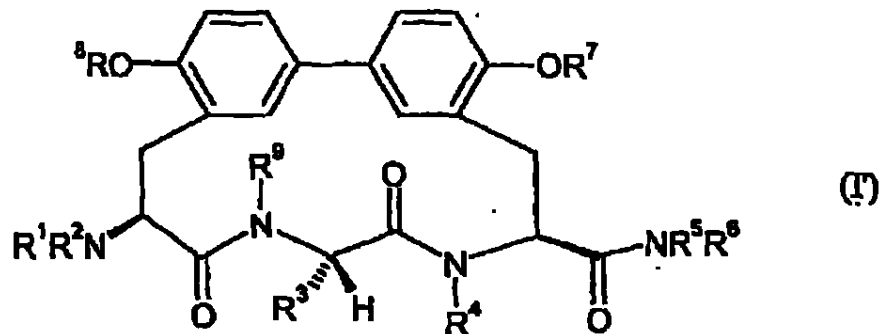
benciloxicarbonilo, 2-clorobenciloxicarbonilo, 3-cloro-benciloxicarbonilo,
diclorobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-
dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-
metoxibenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, 2-
5 nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo,
metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo,
butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo,
isopentoxicarbonilo, hexoxicarbonilo, ciclohexoxicarbonilo, octoxicarbonilo, 2-
etilhexoxicarbonilo, 2-yodohexoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-
10 cloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroterc-
butoxicarbonilo, benzohidriloxicarbonilo, bis-(4-metoxifenil)metoxicarbonilo,
fenaciloxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, fenaciloxicarbonilo, 2-
trimetilsililetoxicarbonilo, 2-(di-n-butil-metil-silil)etoxicarbonilo, 2-
trifenilsililetoxicarbonilo, 2-(dimetil-terc-butilsilil)etoxicarbonilo, metiloxicarbonilo,
15 viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, fenoxicarbonilo, toliiloxicarbonilo, 2,4-
dinitrofenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, 2,4,5-triclorofenoxicarbonilo,
naftiloxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, valerollo, isovalerollo, butirilo,
etiltiocarbonilo, metiltiocarbonilo, butiltiocarbonilo, terc-butiltiocarbonilo,
feniltiocarbonilo, benciltiocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo,
20 propilaminocarbonilo, iso-propilaminocarbonilo, formilo, acetilo, propionilo,
pivalollo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, 2-yodacetilo, 2,2,2-trifluoroacetilo,
2,2,2-tricloroacetilo, benzollo, 4-clorobenzoilo, 4-metoxibenzollo, 4-nitrobencilo,
4-nitrobenzollo, naftilcarbonilo, fenoxiacetilo, adamantilcarbonilo,
diciclohexilfosforilo, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, di-(4-nitrobencil)-fosforilo,
25 fenoxifenilfosforilo, dietilfosfinilo, difenilfosfinilo, ftalollo, ftalimido o

benciloximetileno.

Son especialmente preferidos el terc-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloxicarbonilo (Cbz- / Z-) y aliloxicarbonilo (Aloc.).

5 Un símbolo * en un enlace significa el lugar de unión en la molécula.

Son preferidos en el marco de la presente invención compuestos que comprenden la fórmula



en la que R¹ a R⁹ presenta el mismo significado que en la fórmula (I),

10

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Son preferidos en el marco de la presente invención los compuestos de acuerdo con la invención, en los que

15

R¹ es igual a hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclicarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclicsulfonilo, heteroarilsulfonilo o un resto de aminoácido unido por carbonilo,

20

en donde R^1 salvo para hidrógeno puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3
sustituyentes R^{1-1} , en donde los sustituyentes R^{1-1} se seleccionan
independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno,
5 alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, amino, alquilamino,
dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi
y carboxilo,

R^2 es igual a hidrógeno o alquilo,
10

en donde R^2 salvo para hidrógeno puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3
sustituyentes R^{2-1} , en donde los sustituyentes R^{2-1} se seleccionan
independientemente uno de otro del grupo constituido por halógeno,
amino, alquilamino y dialquilamino,

15 o

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un
heterociclo, que puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes R^{1-2} ,
en donde los sustituyentes R^{1-2} se seleccionan independientemente
20 unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, amino,
alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo,
hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo y aminocarbonilo,

R^3 es igual a hidrógeno, alquilo o el grupo lateral de un aminoácido, en
25 donde alquilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{3-1} ,

en donde los sustituyentes R^{3-1} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, y dialquilaminocarbonilo,

en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1 ó 2 sustituyentes R^{3-2} , en donde los sustituyentes R^{3-2} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo y amino,

y en donde los grupos amino libres en el grupo lateral del aminoácido pueden estar sustituidos con alquilo, alquenilo, cicloalquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo o heteroarilsulfonilo,

R^3 es igual a hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

20

R^4 es igual a hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ,

R^5 es igual a hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o un resto aminoácido unido por amino,

25

en donde R^5 puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{5-1} , en donde los sustituyentes R^{5-1} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo,

R^6 es igual a hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo, que puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{5-6} , en donde los sustituyentes R^{5-6} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, arilo halogenado, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo,

R^7 es igual a hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

R^8 es igual a hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , y

R^9 es igual a hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

Son preferidos también en el marco de la presente invención compuestos de acuerdo con la invención, en los que

5 R^1 es igual a hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclicarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxicarbonilo o un resto aminoácido unido por carbonilo,

10 en donde R^1 salvo para hidrógeno puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes R^{1-1} , en donde los sustituyentes R^{1-1} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, amino, alquilamino, dialquilamino, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros, hidroxí y alcoxi,

15 R^2 es igual a hidrógeno o metilo,

R^3 es igual a aminocarbonilmetilo, 3-aminopropilo, 2-hidroxi-3-aminopropilo, 3-guanidinopropilo, 2-aminocarboniletilo, 2-hidroxicarboniletilo, 4-amino-butilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo, 4-amino-3-hidroxibutan-1-ilo,

20

y en donde los grupos amino libres en el grupo lateral del aminoácido pueden estar sustituidos con alquilo, alquenilo, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilcarbonilo, fenilcarbonilo, heteroarilcarbonilo de 5 a 6 miembros, heterociclicarbonilo de 5 a 6 miembros, alcoxicarbonilo,

25

151

aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo de 5 a 6 miembros o heteroarilsulfonilo de 5 a 6 miembros,

5 R^3 es igual a hidrógeno,

R^4 es igual a hidrógeno o metilo,

10 R^5 es igual a hidrógeno, alquilo, cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros o un resto de aminoácido unido por amino,

15 en donde para el caso de que R^5 sea igual a alquilo, cicloalquilo C_3-C_6 o heterociclilo de 5 a 6 miembros, este puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes R^{5-2} , en donde los sustituyentes R^{5-2} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por alquilo, trifluorometilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros, hidroxí, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, 20 alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo,

y

25 en donde para el caso de que R^5 sea igual a fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, este puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes R^{5-3} ,

en donde los sustituyentes R^{5-3} se seleccionan independientemente
unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo,
trifluorometoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo C_3-C_6 ,
heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros, hidroxí,
5 alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo y
dialquilaminocarbonilo,

y

10 en donde para el caso de que R^5 sea igual a resto de aminoácido unido
por amino, este puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes R^{5-4} ,
en donde los sustituyentes R^{5-4} se seleccionan independientemente
unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo,
trifluorometoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo C_3-C_6 ,
15 fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros,
hidroxí, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo,
alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo,

R^6 es igual a hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C_3-C_6 ,

20

o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un
heterociclo de 5 a 6 miembros, que puede estar sustituido con 0, 1 ó 2
25 sustituyentes R^{5-6} , en donde los sustituyentes R^{5-6} se seleccionan

independientemente unos de otros del grupo constituido por amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, fenilo halogenado, heteroarilo de 5 a 6 miembros, hidroxilo, alcoxi, carboxilo y aminocarbonilo,

5

R⁷ es igual a hidrógeno,

R⁸ es igual a hidrógeno,

10 y

R⁹ es igual a hidrógeno o metilo.

Son preferidos también en el marco de la presente invención
15 compuestos de acuerdo con la invención, en los que

R¹ es igual a hidrógeno, alquilo o alquilcarbonilo,

R² es igual a hidrógeno,

20

R³ es igual a alquilo o el grupo lateral de un aminoácido, en donde el alquilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R³⁻¹, en donde los sustituyentes R³⁻¹ se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo,

25

hidroxi, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, guanidino y amidino,

5 en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1 ó 2 sustituyentes R^{3-2} , en donde los sustituyentes R^{3-2} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo y amino,

10 y en donde los grupos amino libres en el grupo lateral del aminoácido pueden estar sustituidos con alquilo,

R^3 es igual a hidrógeno, alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 ,

15 R^4 es igual a hidrógeno, alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 ,

R^5 es igual a hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o un resto aminoácido unido por amino,

20 en donde alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{5-1} , en donde los sustituyentes R^{5-1} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo,
25 heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo,

155

aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo,

5 en donde alquilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{5-2} , en donde los sustituyentes R^{5-2} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidroxilo, amino, carboxilo y aminocarbonilo,

10 R^6 es igual a hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,
o

15 R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo, que puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{5-6} , en donde los sustituyentes R^{5-6} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo,

20 R^7 es igual a hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquilcarbonilo o cicloalquilo C_3-C_8 ,

R^8 es igual a hidrógeno,

y
25

R⁹ es igual a hidrógeno.

Son preferidos también en el marco de la presente invención compuestos de acuerdo con la invención, en los que

5

R¹ es igual a hidrógeno,

R² es igual a hidrógeno,

10 R³ es igual a alquilo o el grupo lateral de un aminoácido, en donde el alquilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R³⁻¹, en donde los sustituyentes R³⁻¹ se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, guanidino y amidino,

15

20

en donde cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1 ó 2 sustituyentes R³⁻², en donde los sustituyentes R³⁻² se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por alquilo y amino,

R³ es igual a hidrógeno,

25 R⁴ es igual a hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈,

- R⁵** es igual a hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o un resto aminoácido unido por amino,
- 5 en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁵⁻¹, en donde los sustituyentes R⁵⁻¹ se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxí, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo,
- 10 en donde alquilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁵⁻², en donde los sustituyentes R⁵⁻² se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por hidroxí, amino, carboxilo y aminocarbonilo,
- 15
- R⁶** es igual a hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C₃-C₈,
- 20
- o
- R⁵** y **R⁶** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo o pirrolidinilo, en donde piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y pirrolidinilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2
- 25

ó 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxí, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo,

5

R^7 es igual a hidrógeno,

R^8 es igual a hidrógeno,

10 y

R^9 es igual a hidrógeno.

Son preferidos también en el marco de la presente invención
15 compuestos de acuerdo con la invención, en los que

R^1 es igual a hidrógeno,

R^2 es igual a hidrógeno,

20

R^3 es igual a aminocarbonilmetilo, 3-aminoprop-1-ilo, 2-hidroxi-3-aminoprop-1-ilo, 1-hidroxi-3-aminoprop-1-ilo, 3-guanidinoprop-1-ilo, 2-aminocarboniletilo, 2-hidroxycarboniletilo, 4-aminobut-1-ilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-aminoetilo, 4-amino-3-hidroxibut-1-ilo o (1-piperidin-3-il)-metilo,

25

R³ es igual a hidrógeno,

R⁴ es igual a hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo o cicloalquilo,

5

R⁵ es igual a hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈,

10 en donde alquilo, cicloalquilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 ó 3
sustituyentes R⁵⁻¹, en donde los sustituyentes R⁵⁻¹ se seleccionan
independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno,
alquilo C₁-C₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, alquil C₁-C₈-amino,
dialquil C₁-C₈-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a
10 miembros, heterociclilo de 5 a 7 miembros, hidroxí, alcoxi, carboxilo,
15 alcoxi C₁-C₈-carbonilo, amino-carbonilo, alquil C₁-C₈-aminocarbonilo y
dialquil C₁-C₈-aminocarbonilo,

R⁶ es igual a hidrógeno o metilo,

o

20

**R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un
piperidinilo o morfolinilo,**

R⁷ es igual a hidrógeno,

25

R⁸ es igual a hidrógeno,

y

5 R⁹ es igual a hidrógeno.

**Son especialmente preferidos en el marco de la presente invención
compuestos de acuerdo con la invención, en los que**

10 R¹ es igual a hidrógeno,

R² es igual a hidrógeno,

R³ es igual a 3-aminoprop-1-ilo o 2-hidroxi-3-aminoprop-1-ilo,

15

R^{3'} es igual a hidrógeno,

R⁴ es igual a hidrógeno o metilo,

20 R⁵ es igual a hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o ciclopropilo,

**en donde alquilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁵⁻¹
1, en donde los sustituyentes R⁵⁻¹ se seleccionan independientemente
unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, amino, hidroxilo,
25 carboxilo, aminocarbonilo y fenilo,**

R⁶ es igual a hidrógeno o metilo,

R⁷ es igual a hidrógeno,

5

R⁸ es igual a hidrógeno,

y

10 **R⁹ es igual a hidrógeno.**

Son preferidos en el marco de la presente invención también los compuestos de acuerdo con la invención, en los que R¹ es igual a hidrógeno.

15 Son preferidos en el marco de la presente invención también los compuestos de acuerdo con la invención, en los que R² es igual a hidrógeno.

Son preferidos en el marco de la presente invención también los compuestos de acuerdo con la invención, en los que R³ es igual a 3-aminoprop-1-ilo o 2-hidroxi-3-aminoprop-1-ilo.

20 Son preferidos en el marco de la presente invención también los compuestos de acuerdo con la invención, en los que R³ es igual a hidrógeno.

Son preferidos en el marco de la presente invención también los compuestos de acuerdo con la invención, en los que R⁴ es igual a hidrógeno o metilo.

25 Son preferidos en el marco de la presente invención también los compuestos de acuerdo con la invención, en los que

R⁵ es igual a hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o ciclopropilo,

**en donde alquilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁵⁻¹, en donde los sustituyentes R⁵⁻¹ se seleccionan independientemente
5 unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, amino, hidroxilo, carboxilo, aminocarbonilo y fenilo.**

**Son preferidos en el marco de la presente invención también los
10 compuestos de acuerdo con la invención, en los que R⁶ es igual a hidrógeno o metilo.**

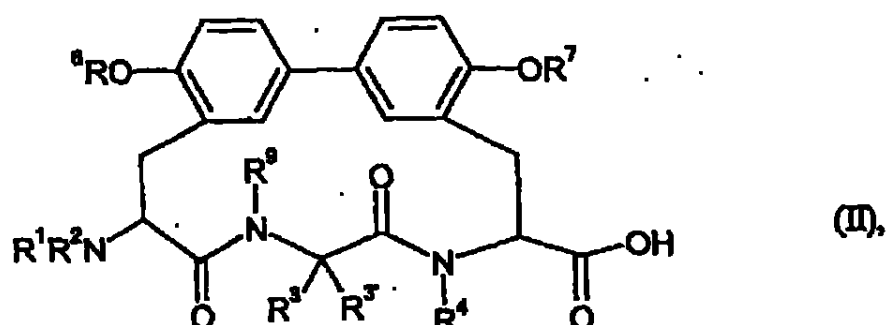
Son preferidos en el marco de la presente invención también los compuestos de acuerdo con la invención, en los que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidinilo o morfolinilo.

15 Son preferidos en el marco de la presente invención también los compuestos de acuerdo con la invención, en los que R⁷ es igual a hidrógeno.

Son preferidos en el marco de la presente invención también los compuestos de acuerdo con la invención, en los que R⁸ es igual a hidrógeno.

20 Son preferidos en el marco de la presente invención también los compuestos de acuerdo con la invención, en los que R⁹ es igual a hidrógeno.

Es objeto de la invención además un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en donde se hacen reaccionar compuestos de fórmula



en la que R^1 a R^4 y R^7 a R^9 presentan el significado dado anteriormente, en donde los compuestos (II), dado el caso, pueden presentarse en forma activada (donador de acilo),

5

con compuestos de fórmula



en la que R^5 a R^6 presentan el significado dado anteriormente.

- 10 Dado el caso se efectúa antes de la reacción de compuestos de fórmula (II) con compuestos de fórmula (III) el bloqueo de funcionalidades reactivas (por ejemplo, funciones amino libres) en los compuestos de fórmula (II). Esto se consigue según procedimientos convencionales de la química de grupos protectores. Son preferidos los grupos protectores lábiles ácidos en R^1 (o R^2), o
- 15 como sustituyentes en los restos R^3 y R^3 , es especialmente preferido el Boc. Las funcionalidades reactivas en los restos R^5 y R^6 de compuestos de fórmula (III) se incorporan ya protegidas a la síntesis, son preferidos los grupos protectores lábiles ácidos (por ejemplo, Boc). Tras la reacción requerida para dar compuestos de fórmula (I) se pueden escindir los grupos protectores
- 20 mediante reacción de desprotección. Esto se consigue según procedimientos

convencionales de la química de los grupos protectores. Son preferidas las reacciones de desprotección en condiciones ácidas.

Por ejemplo, R^2 que presenta en los compuestos de fórmula (I) un grupo protector escindible selectivo, se puede funcionalizar tras la desprotección (por ejemplo, tras hidrogenólisis en caso de que $R^2 = Z$) la función amino liberada ($R^2 = H$) con el sustituyente R^2 deseado.

Para la transformación de los compuestos (II) en la forma activada (donador de acilo) son adecuadas, por ejemplo, las carbodiimidas como, por ejemplo, N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) (dado el caso en presencia de pentafluorofenol (PFP)), N-ciclohexilcarbodiimida-N-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo como carbonildimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio como el 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o el perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio, o compuestos de acilamino como la 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o el anhídrido del ácido propanofosfónico, o clorformato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o mezclas de estos con bases, dado el caso, en presencia de aditivos de acoplamiento como el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

Son bases, por ejemplo, los carbonatos de álcalis como, por ejemplo, el

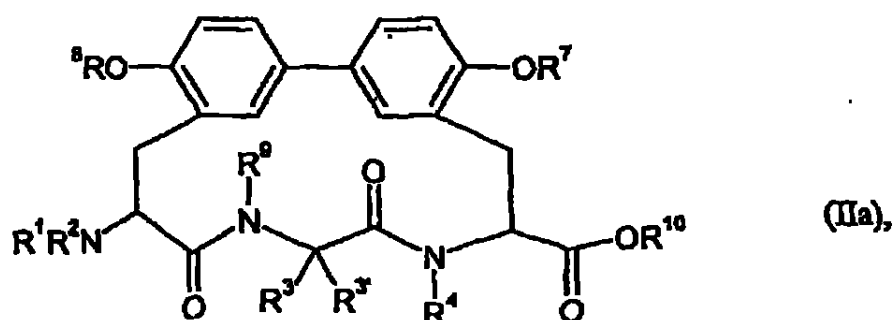
carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas como la trietilaminas, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

Como disolventes son adecuados a este respecto los disolventes orgánicos inertes, que no cambian bajo las condiciones de reacción. A estos pertenecen los hidrocarburos halogenados como el diclorometano o el triclorometano, hidrocarburos como el benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo o dimetilformamida. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes. Son especialmente preferidos el diclorometano y la dimetilformamida exentos de agua.

Es preferida la activación con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU) en dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos o se pueden preparar de modo que se escinde el éster en compuestos de fórmula

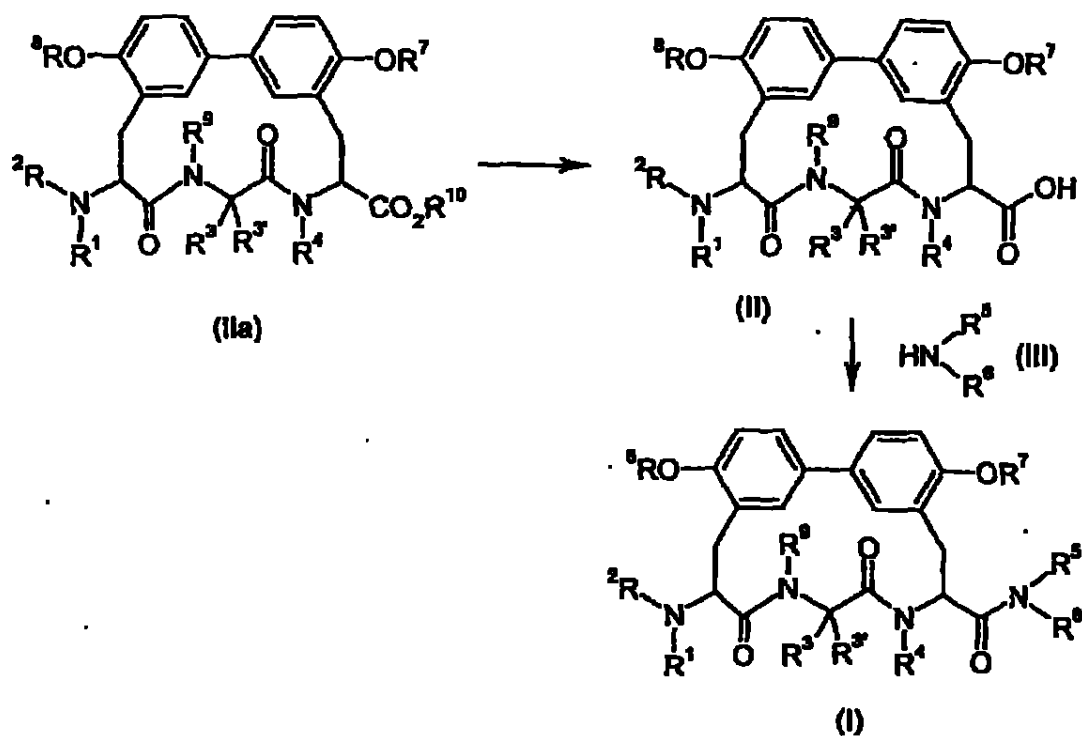


en la que

R¹ a R⁴ y R⁷ a R⁹ presentan el significado dado anteriormente y

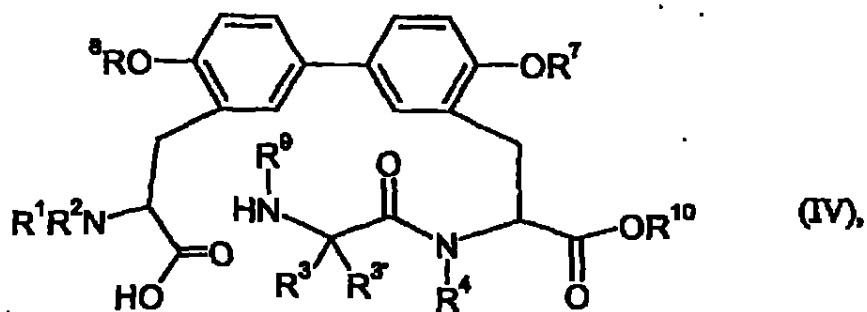
R^{10} es igual a bencilo (de forma alternativa representa alquilo, por ejemplo metilo o etilo).

- 5 Esta escisión del éster tiene lugar en caso de que R^{10} sea igual a bencilo preferiblemente con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono. Como disolventes son adecuados a este respecto disolventes orgánicos inertes que no cambian bajo las condiciones de reacción. A estos pertenecen hidrocarburos halogenados como el diclorometano o el triclorometano,
- 10 hidrocarburos como el tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o alcoholes (son preferidos el metanol, etanol e isopropanol), dado el caso, en presencia de ácidos con uno o varios equivalentes de ácido. Igualmente es posible usar mezclas de disolventes. Son especialmente preferidos el ácido fórmico en etanol, ácido acético acuoso y THF.
- 15 Se pueden escindir también de forma alternativa los ésteres (R^{10} = bencilo, alquilo) mediante hidrólisis básica en los correspondientes ácidos carboxílicos. Como bases se prefiere usar hidróxido de litio o de sodio acuoso. Como disolventes son adecuados a este respecto disolventes orgánicos, que son miscibles parcialmente o sin límites con agua. A estos pertenecen alcoholes
- 20 (son preferidos el metanol y etanol), tetrahidrofurano, dioxano y dimetilformamida. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes. Son especialmente preferidos el metanol, tetrahidrofurano y la dimetilformamida.



Esquema 1: síntesis de los ejemplos de realización

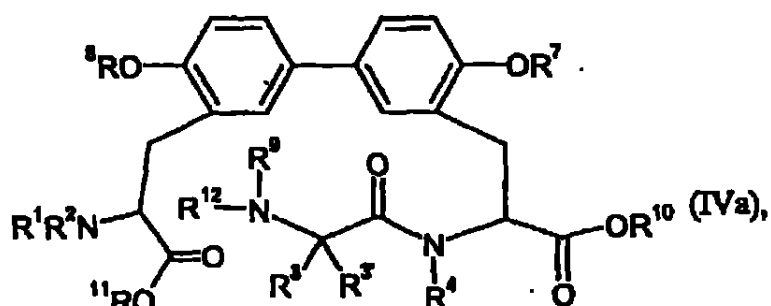
Los compuestos de fórmula (IIa) se pueden preparar de forma que se
 5 ciclan bajo acoplamiento peptídico los compuestos de fórmula



en la que

R^1 a R^4 y R^7 a R^{10} presentan el significado dado anteriormente,

en donde estos compuestos, dado el caso, se presentan en forma activada. De forma alternativa puede tener lugar un proceso en varias etapas, en el que se hacen reaccionar compuestos de fórmula



5

en la que

R^1 a R^4 y R^7 a R^{10} presentan el significado dado anteriormente,

10 R^{11} tras la activación es igual a pentafluorofenol y

R^{12} es igual a un grupo protector de amino (preferiblemente Boc),

mediante escisión de grupos protectores del grupo protector de amino (para R^{12}
 15 igual a hidrógeno) y a continuación ciclación bajo condiciones básicas para dar compuestos de fórmula (IIa).

Para la transformación de los compuestos en la forma activada son adecuadas, por ejemplo, carbodiimidas como, por ejemplo, N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-
 20 dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) (dado el caso en presencia de

pentafluorofenol (PFP)), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo como el carbodiimidazol o compuestos de 1,2-oxazolio como el 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio o compuestos acilamino como el 2-
5 etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido del ácido propanofosfónico o cloroformato de isobutilo o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-
tri(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)piridil)-1,1,3,3-
10 tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP) o mezclas de estos con bases, dado el caso, en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

Son bases, por ejemplo, los carbonatos de álcalis como, por ejemplo, el
15 carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas preferidas como trialkuilaminas, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

Como disolventes son adecuados a este respecto los disolventes orgánicos inertes, que no cambian bajo las condiciones de reacción. A estos
20 pertenecen los hidrocarburos halogenados como el diclorometano o el triclorometano, hidrocarburos como el benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de disolventes. Son especialmente preferidos el diclorometano y la dimetilformamida.

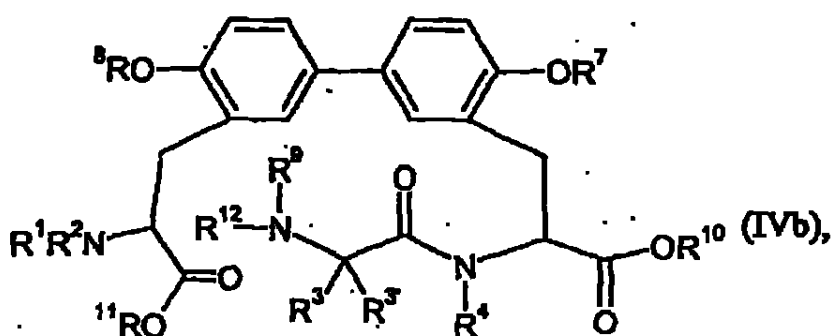
25 Es especialmente preferida la activación en forma de un éster

130

pentafluorofenílico ($R^{11} = C_6F_5$) y cierre del anillo catalizado por bases subsiguiente.

Los compuestos de fórmula (IV) son conocidos, se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o de modo que se hacen reaccionar

5 compuestos de fórmula



en la que

R^1 a R^4 y R^7 a R^{10} y R^{12} presentan el significado dado anteriormente y

10

R^{11} es igual a un grupo protector sililo, especialmente el 2-(trimetilsilil)-etilo,

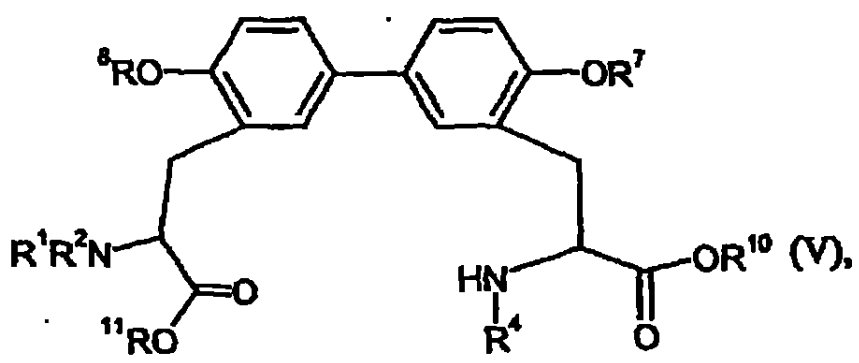
tras escisión del grupo protector en R^{12} , con fluoruro, especialmente con fluoruro de tetrabutilamonio.

15 Como disolventes son adecuados a este respecto disolventes orgánicos inertes que no cambian bajo las condiciones de reacción. A estos pertenecen hidrocarburos halogenados como el diclorometano, hidrocarburos como el benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano y dimetilformamida. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes. Son disolventes preferidos el

20 tetrahidrofurano y la dimetilformamida.

171

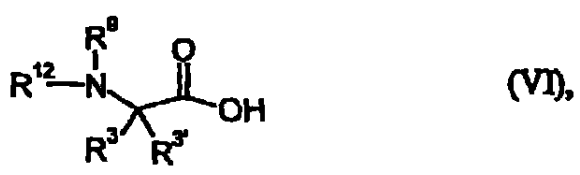
Los compuestos de fórmula (IVb) son conocidos, se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o de modo que se hacen reaccionar compuestos de fórmula



5 en la que R¹, R², R⁴ y R⁷, R⁸ y R¹⁰ presentan el significado dado anteriormente,

R¹¹ es igual a un grupo protector sililo,

10 con compuestos de fórmula



en la que

R³, R^{3'}, R⁹ y R¹² presentan el significado dado anteriormente y

15

en donde los compuestos se pueden presentar, dado el caso, en forma activada.

Para la transformación de los compuestos en la forma activada son adecuados, por ejemplo, carbodiimidas como, por ejemplo, N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) (dado el caso en presencia de 5 pentafluorofenol (PFP)), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo como el carbodiimidazol o compuestos de 1,2-oxazolio como el 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio o compuestos acilamino como el 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido del ácido 10 propanofosfónico o clorofornato de isobutilo o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tri(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- 15 N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP) o mezclas de estos con bases, dado el caso, con adición de aditivos de acoplamiento como el 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt).

Son bases, por ejemplo, los carbonatos de álcalis como, por ejemplo, el 20 carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas preferidas como trialkuilaminas, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

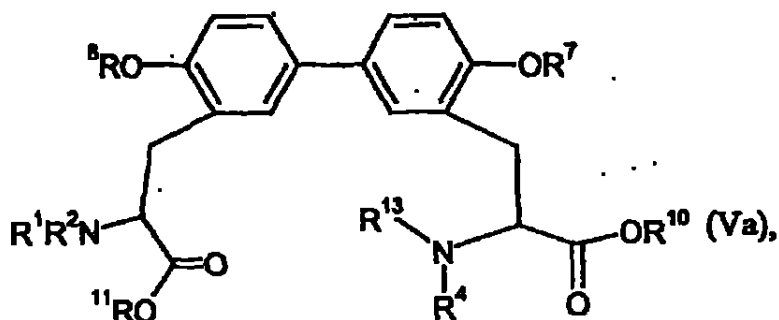
Como disolventes son adecuados a este respecto los disolventes orgánicos inertes, que no cambian bajo las condiciones de reacción. A estos 25 pertenecen los hidrocarburos halogenados como el diclorometano o el

triclorometano, hidrocarburos como el benceno, tolueno, acetonitrilo tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida. Igualmente es posible usar mezclas de disolventes. Son especialmente preferidos el diclorometano y la dimetilformamida exentos de agua.

- 5 Es especialmente preferida la reacción en presencia de HATU y N,N-diisopropiletilamina.

Los compuestos de fórmula (VI) son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos.

- 10 Los compuestos de fórmula (V), o bien sus sales (por ejemplo, el clorhidrato), son conocidos, se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o se preparan de compuestos de fórmula



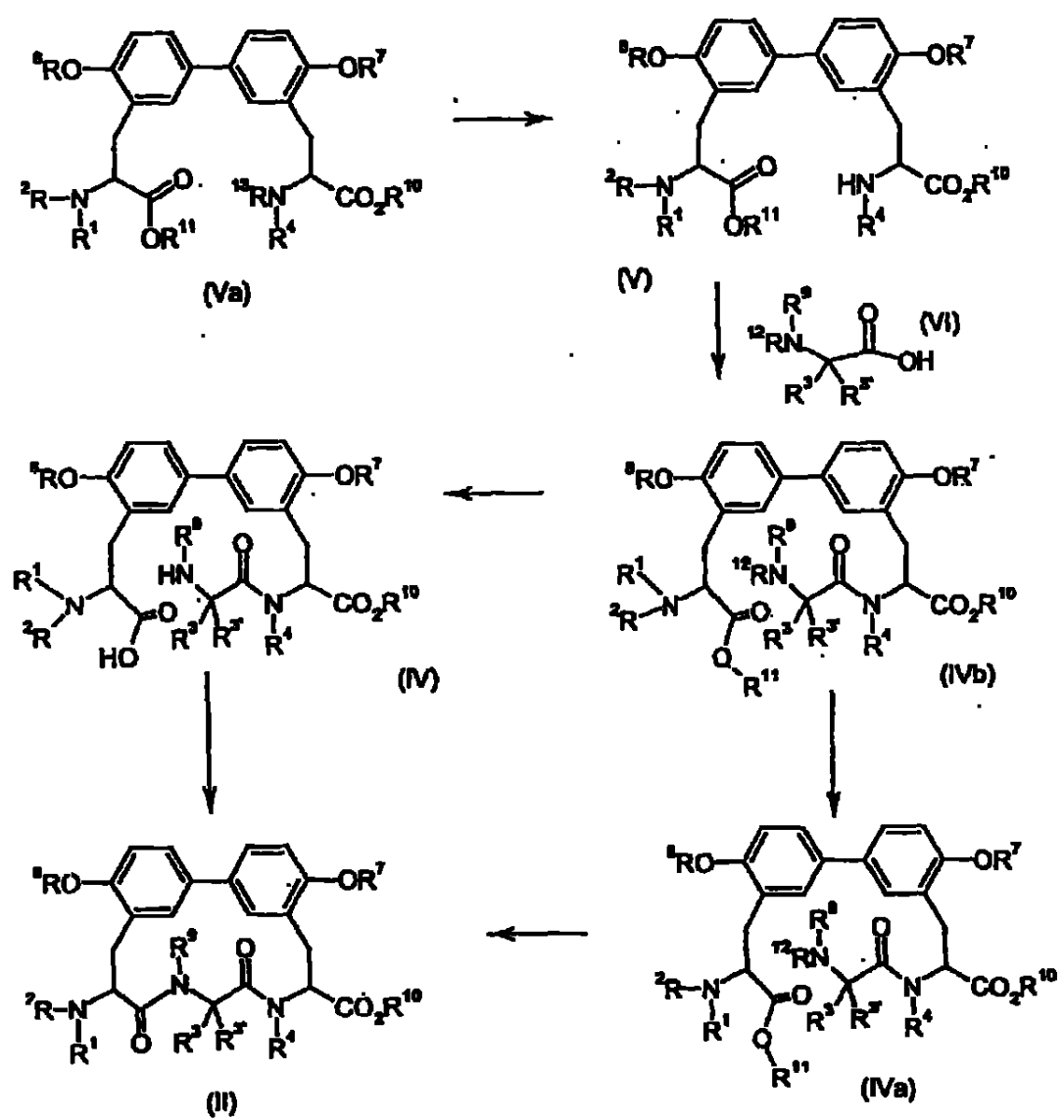
en la que

- 15 R^1, R^2, R^4, R^7, R^8 y R^{10} presentan el significado dado anteriormente,

R^{11} es igual a un grupo protector sililo, y

R^{13} es igual a un grupo protector de amino, especialmente Boc,

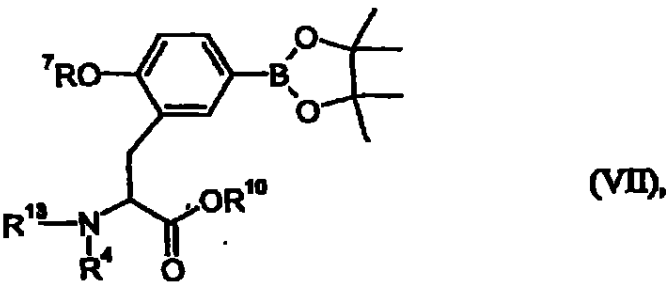
mediante desprotección en R¹³. Esto se consigue según procedimientos convencionales de la química de los grupos protectores, en caso de que R¹³ sea igual a Boc preferiblemente con cloruro de hidrógeno en dioxano.



5 Esquema 2: síntesis de derivados protegidos de bifenicina

Los compuestos de fórmula (Va) son conocidos, se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o de modo que se hacen reaccionar

compuestos de fórmula



en la que

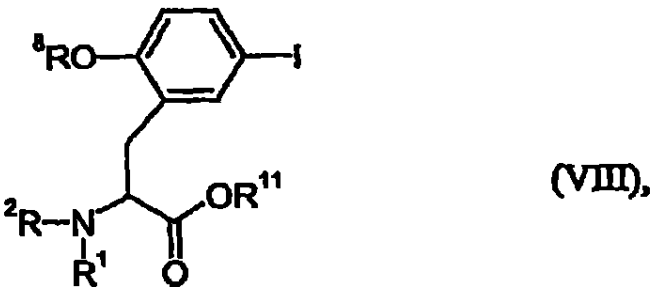
5 R⁴ y R⁷ presentan el significado dado anteriormente,

R¹⁰ es igual a bencilo o alquilo y

R¹³ es igual a un grupo protector de amino (preferiblemente Boc),

10

con compuestos de fórmula



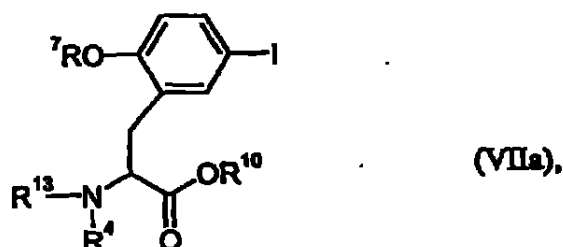
en la que

15 R¹, R² y R⁸ presentan el significado dado anteriormente y

R^{11} es igual a un grupo protector siliilo, especialmente 2-(trimetilsilil)-etilo, La reacción, conocida como reacción de Suzuki (Synlett 1992, 207 – 210; Chem. Rev. 1995, 95, 2457 – 2483), tiene lugar en presencia de catalizadores de paladio y una base, preferiblemente en presencia de cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio (II) y carbonato de cesio.

Como disolventes son adecuados a este respecto los disolventes orgánicos inertes que no cambian bajo las condiciones de reacción. A estos pertenecen hidrocarburos como el benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes. Son especialmente preferidos la dimetilformamida y el dimetilsulfóxido.

Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos, se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o de modo que se hacen reaccionar compuestos de fórmula



15

en la que

R^4 y R^7 presentan el significado dado anteriormente,

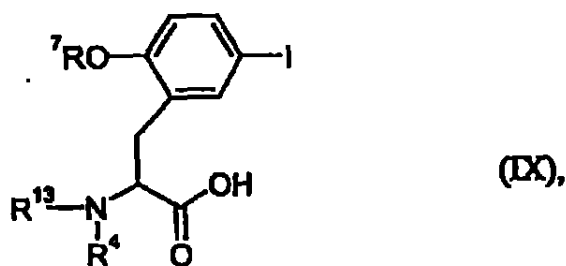
20 R^{10} es igual a bencilo o alquilo y

R^{13} es igual a un grupo protector de amino (preferiblemente Boc),

con bis(pinacolato)diboro. Esta reacción, conocida como variante especial de la reacción de Suzuki (*J. Org. Chem.* 1995, 7508-7510; *Tetrahedron Lett.*, 1997, 3841 – 3844), tiene lugar en presencia de catalizadores de paladio y una base, se prefiere en presencia de cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio (II) y de acetato de potasio.

Como disolventes son adecuados a este respecto los disolventes orgánicos inertes que no cambian bajo las condiciones de reacción. A estos pertenecen hidrocarburos como el benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes. Son especialmente preferidos la dimetilformamida y el dimetilsulfóxido.

Los compuestos de fórmula (VIIa) son conocidos, se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o de modo que se hacen reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R^4 y R^7 presentan el significado dado anteriormente,

R¹³ es igual a un grupo protector de amino (preferiblemente Boc),

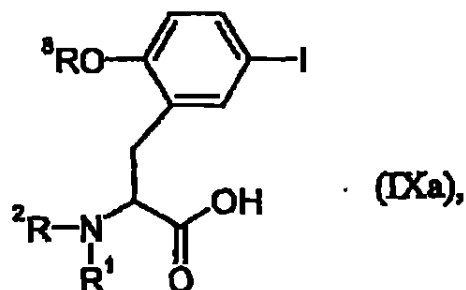
tras activación de la función carboxilato libre con ¹⁰R-OH (preferiblemente alcohol bencílico, alcohol arílico y alcoholes alifáticos inferiores) en presencia
5 de 4-dimetilaminopiridina.

Para la transformación de los ácidos carboxílicos en la forma activada son adecuadas, por ejemplo, carbodiimidas como, por ejemplo, N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida-
10 N'-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo como el carbodiimidazol.

Como disolventes son adecuados a este respecto los disolventes orgánicos inertes que no cambian bajo las condiciones de reacción. A estos pertenecen hidrocarburos halogenados como el diclorometano o
15 triclorometano, hidrocarburos como el benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes. Son especialmente preferidos el diclorometano y el acetonitrilo acuosos.

Son preferidas las reacciones con activación mediante EDC o DIC en
20 acetonitrilo absoluto o diclorometano a temperatura más baja (-10° C).

Los compuestos de fórmula (VIII) son conocidos, se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o se hacen reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R^1 , R^2 y R^6 presenta el significado dado anteriormente,

5

tras activación de la función carboxilato libre con $^{11}R-OH$ (preferiblemente 2-trimetilsililetanol) en presencia de 4-dimetilaminopiridina.

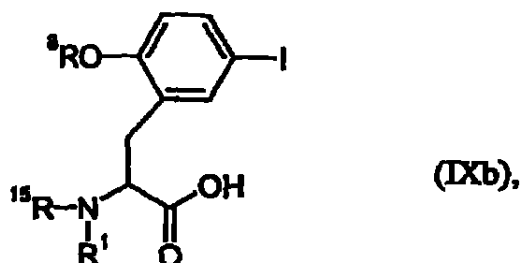
Para la transformación de los ácidos carboxílicos en la forma activada son adecuadas, por ejemplo, carbodiimidas como, por ejemplo, N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo como el carbodiimidazol.

15 Como disolventes son adecuados a este respecto los disolventes orgánicos inertes que no cambian bajo las condiciones de reacción. A estos pertenecen hidrocarburos halogenados como el diclorometano o triclorometano, hidrocarburos como el benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida. Igualmente es posible usar
20 mezclas de los disolventes. Son especialmente preferidos el diclorometano y

acetonitrilo acuosos.

Son preferidas las reacciones con activación mediante EDC o DIC en acetonitrilo absoluto o diclorometano a temperatura más baja (-10° C).

Los ácidos carboxílicos de fórmula (IXa) son conocidos, se pueden
5 preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o de modo que los compuestos de fórmula

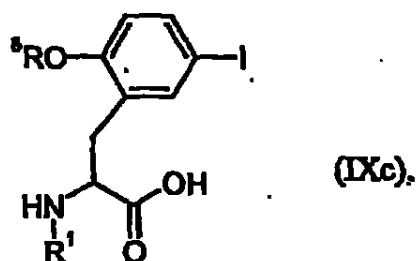


en la que

10 R^1 y R^8 presentan el significado dado anteriormente y

R^{15} es igual a un grupo protector de amino, especialmente Boc,

se protegen en la primera etapa en R^{15} . Esto se consigue según
15 procedimientos convencionales de la química de los grupos protectores, en caso de que R^{15} sea igual a Boc preferiblemente con cloruro de hidrógeno en dioxano o con ácido trifluoroacético en diclorometano en presencia de agua en menor cantidad. La amina libre obtenida



en la que

R^1 y R^8 presentan el significado dado anteriormente,

5

en donde la amina se puede presentar, dado el caso, en forma de una sal, preferiblemente clorhidrato o trifluoroacetato,

se hace reaccionar en la segunda etapa con R^2-X , en donde R^2 presenta el significado dado anteriormente y X representa un grupo saliente, en presencia de una base en un disolvente inerte, dado el caso, en presencia de yoduro de potasio, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal. Son preferidos para X el mesilato, tosilato, succinato o halógeno, en donde para halógeno se prefiere.

15 cloro, bromo o yodo.

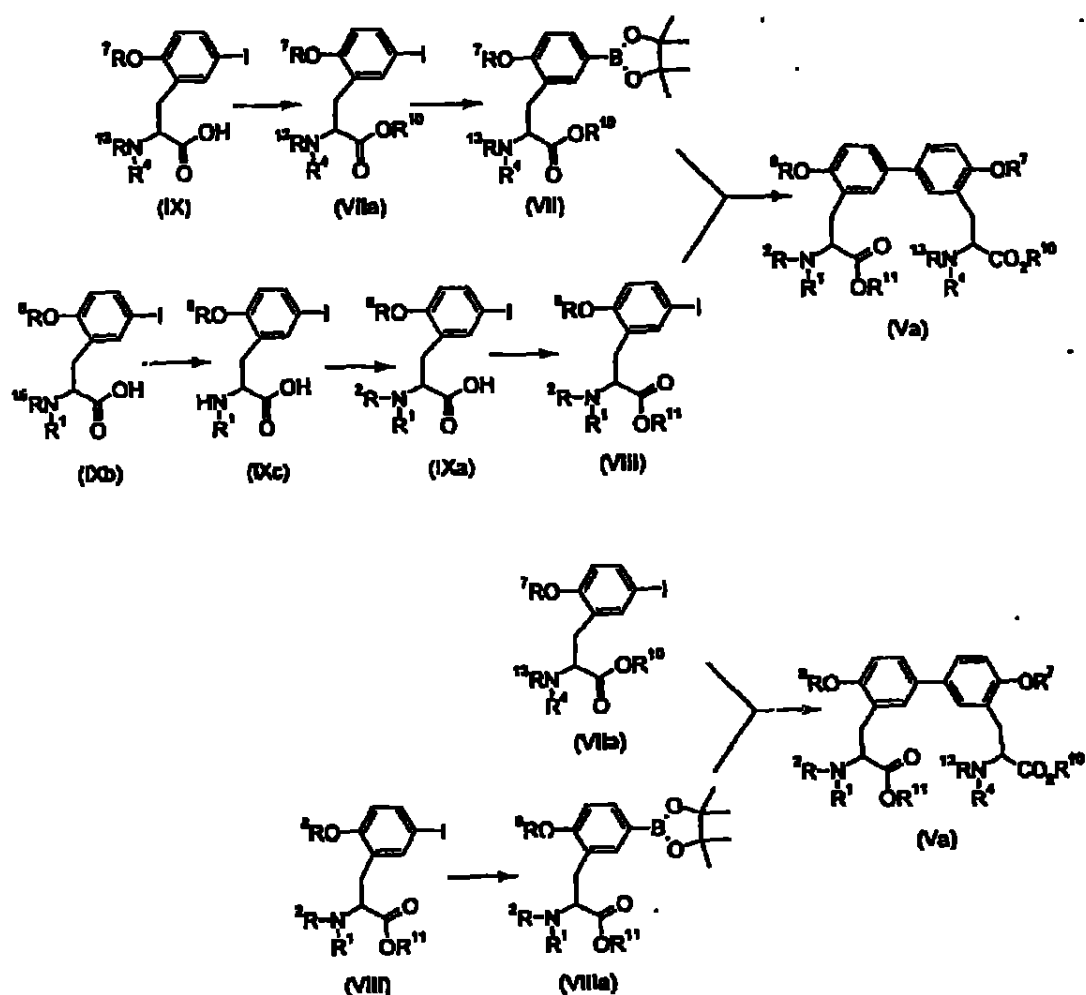
Son bases, por ejemplo, los carbonatos de álcalis como, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas como las trialquilaminas, por ejemplo, trietilamina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

20

Como disolventes son adecuados a este respecto los disolventes orgánicos inertes que no cambian bajo las condiciones de reacción. A estos

pertenecen hidrocarburos halogenados como el diclorometano o triclorometano, hidrocarburos como el benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, acetona o dimetilformamida. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes. Son especialmente preferidos la

5 dimetilformamida y el diclorometano.

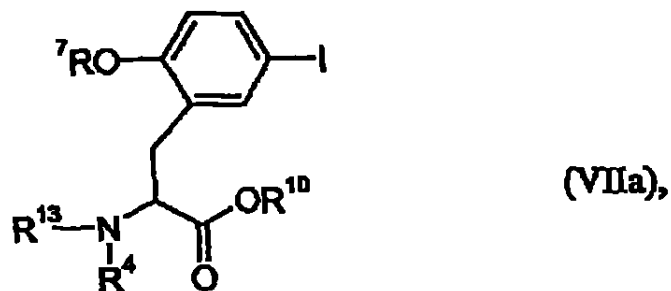


Esquema 3: síntesis de derivados de bifenil-bisaminoácido

R^2 puede representar de forma opcional un grupo protector (por ejemplo, Z, es

10 decir benciloxycarbonilo).

En un procedimiento alternativo los compuestos de fórmula (Va) se preparan de modo que se hacen reaccionar compuestos de fórmula



en la que

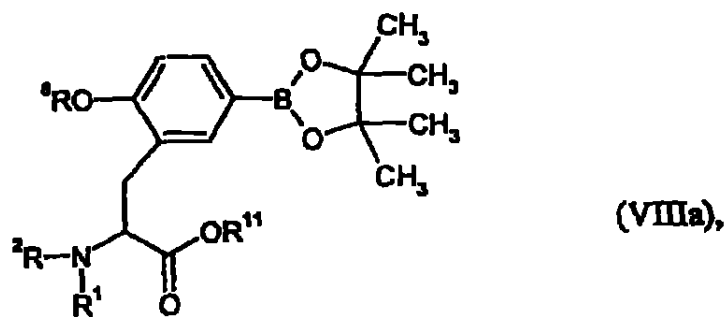
5

R^4 y R^7 presentan el significado dado anteriormente,

R^{10} es igual a bencilo o alquilo y

10 R^{13} es igual a un grupo protector de amino (preferiblemente Boc),

con compuestos de fórmula



en la que

15

R^1 , R^2 y R^6 presentan el significado dado anteriormente y

R¹¹ es igual a un grupo protector sililo, especialmente 2-(trimetilsilil)-etilo.

La reacción, conocida como reacción de Suzuki (*Synlett* 1992, 207 – 210;
5 *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457 – 2483), tiene lugar en presencia de catalizadores de paladio y de una base, preferiblemente en presencia de cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio (II) y carbonato de cesio.

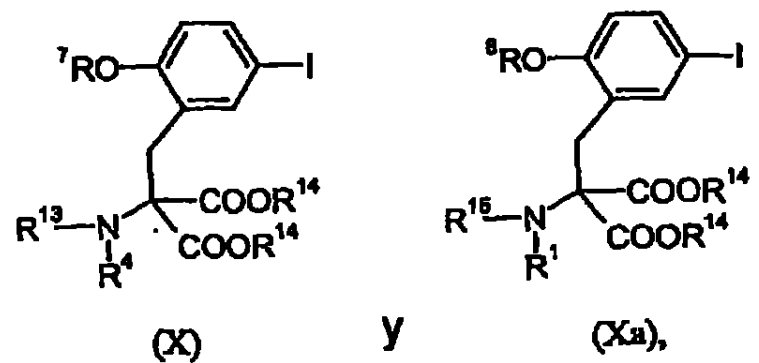
Como disolventes son adecuados a este respecto los disolventes orgánicos inertes que no cambian bajo las condiciones de reacción. A estos
10 pertenecen hidrocarburos como el benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes. Son especialmente preferidos la dimetilformamida y el dimetilsulfóxido.

Los compuestos de fórmula (VIIIa) se pueden preparar a partir de
15 compuestos de fórmula (VII) según los procedimientos descritos para los compuestos (VII).

Los compuestos enantioméricamente puros de fórmulas (IX) y (IXb) son conocidos o se pueden obtener a partir de precursores racémicos según procedimientos conocidos como, por ejemplo, cristalización con bases de
20 amina quirales o mediante cromatografía en fases quirales, estacionarias.

Los compuestos de fórmulas (IX) y (IXb) son conocidos, se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o de modo que se descarboxilan compuestos de fórmulas

185



en las que

R^4 y R^7 y R^1 y R^8 presentan el significado dado anteriormente,

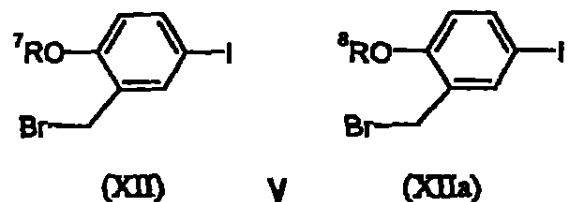
5

R^{13} y R^{15} son iguales a un grupo protector de amino y

R^{14} es igual a alquilo (especialmente se prefiere etilo),

10 Esta reacción tiene lugar preferiblemente en medio básico en una mezcla de agua-etanol.

Los compuestos de fórmulas (X) y (Xa) son conocidos, se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o de modo que se hacen reaccionar compuestos de fórmulas



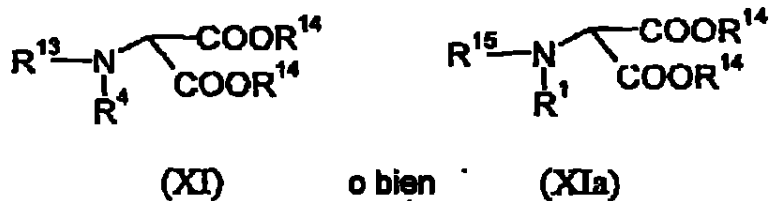
15

en las que

86

R^7 y R^8 presentan el significado dado anteriormente,

con compuestos de fórmulas



5 en las que

R^4 y R^1 presentan el significado dado anteriormente,

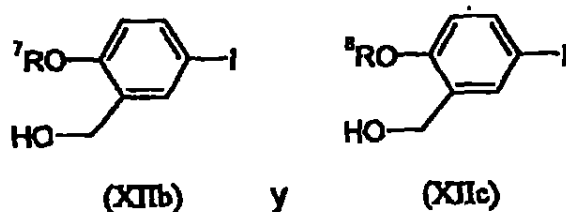
R^{13} y R^{15} son iguales a un grupo protector de amino y

10

R^{14} es igual a alquilo (preferiblemente etilo),

Esta reacción tiene lugar preferiblemente con alcoholatos alcalinos en alcohol, especialmente con etilato de sodio en etanol.

15 Los compuestos de fórmulas (XII) y (XIIa) son conocidos, se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o de modo que se hacen reaccionar compuestos de fórmulas

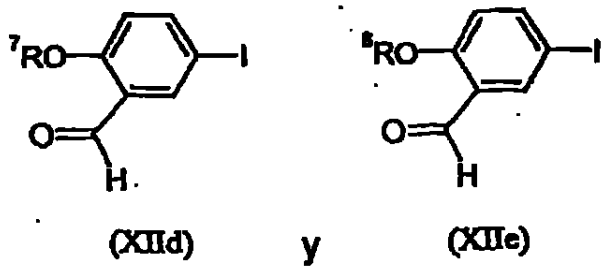


en las que

R^7 y R^8 presentan el significado dado anteriormente,

con tribromuro de fósforo. Preferiblemente tiene lugar la reacción en tolueno.

5 Los compuestos de fórmulas (XIId) y (XIIe) son conocidos, se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o de modo que se reducen compuestos de fórmula



en las que

10

R^7 y R^8 presentan el significado dado anteriormente,

La reducción tiene lugar preferiblemente con solución de hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano con adición subsiguiente de una solución

15 de tartrato de potasio y sodio.

Los compuestos de fórmulas (XIId) y (XIIe) son conocidos, se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos o de modo que se hace reaccionar 2-hidroxi-5-yodo-benzaldehído con compuestos de fórmulas



20

en las que

BS

R^7 y R^8 presentan el significado dado anteriormente y

X representa un grupo saliente, en disolventes inertes,

5

dado el caso, en presencia de una base, dado el caso en presencia de yoduro de potasio, preferiblemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal. Son preferidos para X

10 yodo.

Son disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como el cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-dicloroetano, éter como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes como acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona o acetonitrilo, preferiblemente

15 tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetona, 2-butanona, acetonitrilo, dimetilformamida o 1,2-dimetoxietano. Es preferida la dimetilformamida.

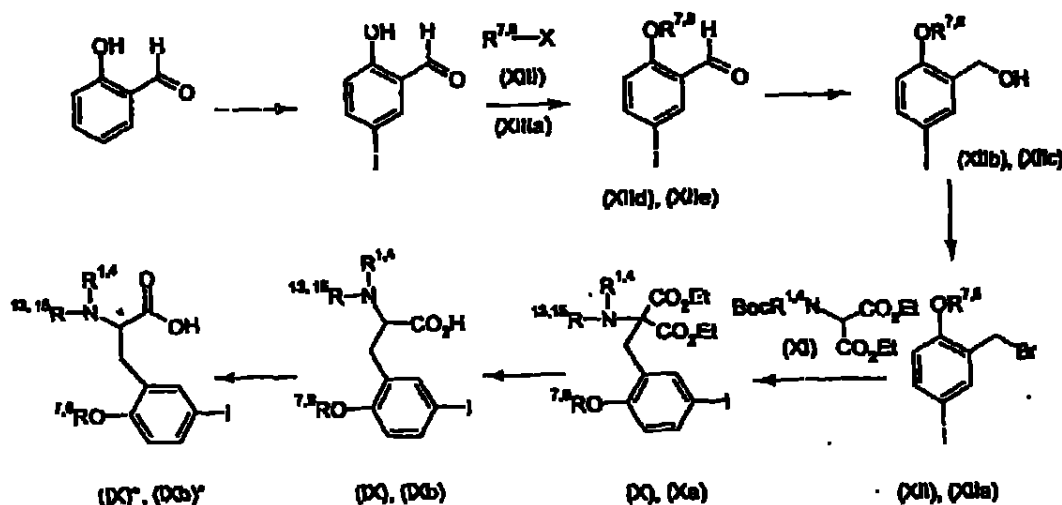
Son bases, por ejemplo, los carbonatos alcalinos como el carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio, metanolato de sodio o potasio o etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de potasio, o amidas como la amida sódica,

20 bis-(trimetilsilil)amida de litio o la diisopropilamida de litio, o compuestos metalorgánicos como el butillitio o el fenillitio, bases de amina terciaria como la trietilamina o la diisopropiletilamina u otras bases como el hidruro de sodio, DBU, preferiblemente terc-butilato de potasio, carbonato de cesio, DBU, hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de sodio. Es preferido el carbonato

25 de potasio.

Los compuestos de fórmulas (XIII) y (XIIIa) son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede aclarar mediante el siguiente esquema de síntesis. En él se conserva por 5 motivos de mejor claridad la numeración latina usada en la descripción, el esquema muestra sin embargo parcialmente formas realización especiales, especialmente R^{14} en (XI) y (XIa) iguales a etilo y R^{13} y R^{15} iguales a Boc.



Esquema 4: síntesis de derivados de fenilalanina

10

En un procedimiento alternativo se pueden incorporar los sustituyentes R^5 y R^6 también a los compuestos de fórmula (VII) o (VIIa) en la síntesis. Para ello se libera la función ácida de los compuestos de fórmula (VII) o (VIIa) según condiciones conocidas por el especialista en la técnica y se hace reaccionar 15 con compuestos de fórmula (III) según condiciones conocidas por el especialista en la técnica.

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un espectro de

actividad farmacológica y farmacocinética no predecible, valioso.

Son adecuados, por tanto, para el uso como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en base a
5 sus propiedades farmacológicas solos o en combinación con otros ingredientes activos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades infecciosas, especialmente de infecciones bacterianas.

Por ejemplo se pueden tratar y/o evitar enfermedades locales y/o sistémicas que son provocadas por los siguientes agentes patógenos o por
10 combinaciones de los siguientes agentes patógenos:

Cocos gram-positivos, por ejemplo estafilococos (*Staph. aureus*, *Staph. epidermis*) y estreptococos (*Strept. agalactiae*, *Strept. faecalis*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes*); cocos gram-negativo (*Neisseria gonorrhoeae*) así como células bastón gram-negativas como enterobacterias, por ejemplo,
15 *Escherichia coli*, gripe hemófila, citrobacteria (*Citrob. freundii*, *Citrob. divinis*), salmonela y sigela; además de sillas de Klebs (*Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytocy*), enterobacterias (*Ent. aerogenes*, *Ent. agglomerans*), hafnia, serratia (*Serr. marcescens*), proteos (*Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*), providencia, yersinia, así como la variedad acinetobacteria. Además de esto el espectro
20 antibacteriano comprende la variedad pseudomonas (*Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia*) así como bacterias anaerobias como, por ejemplo, bacteroides fragilis, representantes de la variedad peptococos, peptoestreptococos así como la variedad clostridio; junto con micoplasmas (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*) así como micobacterias, por ejemplo micobacteria de
25 tuberculosis.

La anterior relación de agentes patógenos es sólo a título de ejemplo y en modo alguno se ha de entender como limitante. Como enfermedades que son provocadas por los agentes patógenos mencionados o infecciones mixtas y que se evitan, mejoran o curan mediante las preparaciones de uso tópico de acuerdo con la invención, son de mencionar, por ejemplo:

Enfermedades infecciosas en humanos como, por ejemplo, infecciones sépticas, infecciones de los huesos y articulaciones, infecciones de la piel, infecciones de heridas post-operatorias, abscesos, flemones, infecciones de heridas, quemaduras infectadas, quemaduras, infecciones en el entorno de la boca, infecciones tras operaciones dentales, artritis séptica, mastitis, tonsilitis, infecciones genitales e infecciones en ojos.

Además de en humanos las infecciones bacterianas también pueden tratarse en otras especies. Por ejemplo son de mencionar:

Cerdos: diarrea coli, enterotoxemia, sépsis, disentería, salmonelosis, síndrome de metritis-mastitis-agalactosis, mastitis;

Rumiantes (vacuno, oveja, cabra): diarrea, sépsis, broncopneumonía, salmonelosis, pasteurellosis, micoplasmosis, infecciones genitales;

Caballo: broncopneumonía, cojera del potro, infecciones puerperales y post-puerperales, salmonelosis;

Perro y gato: broncopneumonía, diarrea, dermatitis, otitis, infección de vías urinarias, prostatitis;

Aves (gallina, pato, codorniz, paloma, aves ornamentales y otros): micoplasmosis, infecciones por E. coli, enfermedades de las vías respiratorias crónicas, salmonelosis, pasteurellosis, psitacosis.

Igualmente se pueden tratar enfermedades bacterianas en la cría y

manutención de peces de producción y ornamentales, en donde el espectro antibacteriano sobre los agentes patológicos previamente mencionados se amplía a otros agentes patológicos como, por ejemplo, pasteurella, brucella, campilobacter, listeria, erisipelotris, corinabacterias, borellia, treponema,
5 nocardia, riquetsia, yersinia.

La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (I) para la lucha contra enfermedades, especialmente enfermedades bacterianas, medicamentos, que contienen compuestos de fórmula (I) y coadyuvantes así como el uso de compuestos de fórmula (I) para la preparación de un
10 medicamento para el tratamiento de enfermedades bacterianas.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, preferiblemente junto con uno o varios coadyuvantes o vehículos farmacológicamente aceptables, así como su uso para los fines previamente mencionados.

15 El ingrediente activo puede actuar de forma sistémica o local. Para este fin puede aplicarse de forma adecuada como, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdermal, conjuntival, por el oído o como implante.

Para estas vías de aplicación el ingrediente activo puede administrarse
20 en formas de aplicación adecuadas.

Para la aplicación oral son adecuadas las formas de aplicación conocidas que liberan de forma rápida y/o modificada el ingrediente activo como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos así como recubiertos, por ejemplo comprimidos o comprimidos con película con
25 recubrimientos resistentes a jugos gástricos), cápsulas, grageas, granulados,

agregados, polvos, emulsiones, suspensiones, soluciones y aerosoles.

La aplicación parenteral se puede llevar a cabo evitando una etapa de resorción (por vía intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de una resorción (por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la aplicación parenteral son adecuadas como formas de aplicación, entre otras, las preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

Para el resto de rutas de aplicación son adecuadas, por ejemplo, las formas medicinales para inhalación (entre otras inhaladores de polvo, nebulizador), gotas / soluciones para la nariz, pulverizadores; comprimidos o cápsulas para aplicación lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para oídos y ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, leches, pastas, polvos para esparcir o implantes.

Los ingredientes activos se pueden transformar de forma conocida en las formas de aplicación indicadas. Esto se consigue con uso de coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. En estos se consideran, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), agentes dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como el ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como el óxido de hierro) o correctores del sabor y/o olor.

En general se muestra ventajoso en aplicación por vía parenteral

administrar cantidades de aproximadamente 5 a 250 mg/kg de peso corporal cada 24 horas para la consecución de los resultados efectivos. En aplicación por vía oral la cantidad alcanza aproximadamente de 5 a 100 mg/kg de peso corporal cada 24 horas.

- 5 Sin embargo puede requerirse, dado el caso, desviarse de las cantidades mencionadas, dependiendo del peso corporal, ruta de aplicación, comportamiento individual frente al ingrediente activo, tipo de preparación y momento o intervalo al cual tiene lugar la aplicación. De este modo puede ser suficiente en algunos casos menos de la cantidad mínima mencionada
- 10 previamente, mientras que en otros casos se deben superar los límites superiores mencionados. En el caso de aplicación de cantidades mayores puede ser recomendable distribuir estas en varias tomas individuales a lo largo del día.

- Los datos en porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, en
- 15 tanto no se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y los datos de concentración de las soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

20 **A. Ejemplos**

Abreviaturas usadas:

- | | |
|--------|----------------------|
| Aloc. | aliloxicarbonilo |
| ac. | acuoso |
| Bn | bencilo |
| 25 Boc | terc-butoxicarbonilo |

	CDCl₃	cloroforno
	CH	ciclohexano
	D	doblete (en RMN ¹H)
	Dd	doblete de doblete
5	DCM	diclorometano
	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DIC	diisopropilcarbodiimida
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMSO	dimetilsulfóxido
10	DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	d. Th.	del valor teórico
	EDC	N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida x HCl
	EE	acetato de etilo (éster etílico del ácido acético)
15	ESI	ionización por electropulverización (en espectroscopia de masas)
	Eq	equivalente
	ges.	saturado
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
20	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxi-1H-benzotriazol x H₂O
	H	hora(s)
25	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución

	LC-MS	espectroscopia de masas acoplada con cromatografía líquida
	M	multiplote (en RMN ^1H)
	Min	minutos
5	MS	espectroscopia de masas
	MeOH	metanol
	MTBE	éter metil terc-butílico
	Pd/C	paladio / carbono
	proz.	porcentaje
10	Q	cuarteto
	R_f	índice de retención (en DC)
	RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear
	RT	temperatura ambiente
	R_t	tiempo de retención (en HPLC)
15	S	singlete (en RMN ^1H)
	T	tripleto (en RMN ^1H)
	TBS	terc-butildimetilsililo
	THF	tetrahidrofurano
	TMSE	2-(trimetilsilil)-etilo
20	TPTU	tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	Z	benciloxycarbonilo

Procedimientos generales de LC-MS y HPLC

25 **HPLC de fase inversa preparativa: columna: gel YMC; eluyente:**

acetonitrilo/agua (gradiente); flujo: 50 ml/min; temperatura: 25° C; detección UV: 210 nm

Procedimiento 1 (HPLC): columna: Kromasil C18, temperatura L-R: 30° C; flujo: 0,75 ml/min; eluyente A: HClO₄ 0,01 M, eluyente B: acetonitrilo, gradiente:

5 → 0,5 minutos A al 98% → 4,5 min A al 10% → 6,5 min A al 10%.

Procedimiento 2 (HPLC): columna: Kromasil C18 60*2 mm, temperatura L-R: 30° C; flujo: 0,75 ml/min; eluyente A: H₃PO₄ 0,01 M, eluyente B: acetonitrilo, gradiente: → 0,5 minutos A al 90% → 4,5 min A al 10% → 6,5 min A al 10%.

Procedimiento 3 (HPLC): columna: Kromasil C18 60*2 mm, temperatura L-R: 30° C; flujo: 0,75 ml/min; eluyente A: HClO₄ 0,005 M, eluyente B: acetonitrilo, gradiente: → 0,5 minutos A al 98% → 4,5 min A al 10% → 6,5 min A al 10%.

Procedimiento 4 (HPLC): columna: Symmetry C18 2,1 x 150 mm; estufa de la columna: 50° C; flujo: 0,6 ml/min; eluyente A: 0,6 g de ácido clorhídrico al 30% / l de agua, eluyente B: acetonitrilo, gradiente: → 0,0 minutos A al 90% → 4,0 min A al 10% → 9 min A al 10%.

Procedimiento 5 (LC-MS): instrumento Micromass Quattro LCZ; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; temperatura: 40° C; flujo: 0,5 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: → 0,0 minutos A al 10% → 4 min A al 90% → 6 min A al 90%.

Procedimiento 6 (LC-MS): instrumento Micromass Quattro LCZ; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; temperatura: 40° C; flujo: 0,5 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: → 0,0 minutos A al 10% → 4 min A al 90% → 6 min A al 90%.

Procedimiento 7 (LC-MS): instrumento Micromass Quattro LCZ; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; temperatura: 40° C; flujo: 0,5 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: → 0,0 minutos A al 5% → 1 min A al 5% → 5 min A al 90% → 6 min A al 90%.

Procedimiento 8 (HPLC): columna: 250*4 mm, Kromasil 100, C-18, 5 µm; temperatura: 40° C; flujo: 1 ml/min; eluyente: 85% de acetonitrilo al 15% y ácido perclórico al 0,2%; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (LC-MS): instrumento Waters Alliance 2790 LC; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: → 0,0 minutos B al 5% → 5,0 min A al 10% → 6,0 min B al 10%; temperatura: 50° C; flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 10 (LC-MS): Waters ZMD; columna: Inertsil ODS3 50 mm x 2,1 mm, 3 µm; temperatura: 40° C; flujo: 0,5 ml/min; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%, gradiente: 0,0 minutos B al 5% → 12 min → B al 100% → 15 min B al 100%.

Procedimiento 11 (LC-MS): MAT 900, Funnigan MAT, Bremen; columna: X-terra 50 mm x 2,1 mm, 2,5 µm; temperatura: 25° C; flujo: 0,5 ml/min; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,01%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,01%, gradiente: 0,0 minutos B al 10% → 15 min → B al 90% → 30 min B al 90%.

Procedimiento 12 (LC-MS): TSQ 7000, Funnigan MAT, Bremen; columna: Inertsil ODS3 50 mm x 2,1 mm, 3 µm; temperatura: 25° C; flujo: 0,5 ml/min; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + ácido

fórmico al 0,05%, gradiente: 0,0 minutos B al 15% → 15 min → B al 100% → 30 min B al 100%.

Procedimiento 13 (LC-MS): 7 Tesla Apex II con una fuente de iones por electropulverización externa, Broker Daltronics; columna: X-terra C18 50 mm x 2,1 mm, 2,5 µm; temperatura: 25° C; flujo: 0,5 ml/min; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 0,0 min B al 5% → 13 min → B al 100% → 15 min B al 100%.

Procedimiento 14 (HPLC): columna: X-Terra™ de la firma Waters, RP₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm; comienzo: A al 95%, B al 5%, 12 min: A al 5%, B al 95%.
10 Eluyente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,01%; eluyente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,01%; flujo: 1,2 ml/min.

Procedimiento 15 (LC-MS): tipo de equipo MS: Micromass ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith Speed ROD RP-18e 50 x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l; eluyente B: 15 acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l; gradiente: 0,0 min B al 10% → 3,0 min B al 95% → 4,0 min B al 95%; estufa: 35° C; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 3,0 min 3,0 ml/min → 4,0 min 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 16 (LC-MS): tipo de equipo MS: Micromass ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith Speed ROD RP-18e 20 50 x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l; eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l; gradiente: 0,0 min B al 10% → 2,0 min B al 95% → 4,0 min B al 95%; estufa: 35° C; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 3,0 min 3,0 ml/min → 4,0 min 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 17 (LC-MS): instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC 25 Agilent serie 1100; columna: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm;

eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min A al 100% → 0,2 min A al 100% → 2,9 min A al 30% → 3,1 min A al 10% → 4,5 min A la 10%; estufa: 55° C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 5 **Procedimiento 18 (LC-MS):** tipo de equipo MS: Micromass ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l; eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l; gradiente: 0,0 min B al 10% → 3,0 min B al 95% → 4,0 min B al 95%; estufa: 35° C; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 3,0 min 3,0 ml/min → 4,0 min 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 10 **Procedimiento 19 (LC-MS):** tipo de equipo MS: Micromass ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Gorn-Sil 120 ODS-4 HE 50 x 2 mm, 3,0 µm; eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0,0 min B al 5% → 2,0 min B al 40% → 4,5 min B al 90% → 5,5 min B al 90%; estufa: 45° C; flujo: 0,0 min 0,75 ml/min → 4,5 min 0,75 ml/min → 5,5 min 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 15 **Procedimiento 20 (LC-MS):** tipo de equipo MS: Micromass ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Uptisphere C 18, 50 mm x 2,0 mm, 3,0 µm; eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0,0 min B al 5% → 2,0 min B al 40% → 4,5 min B al 90% → 5,5 min B al 90%; estufa: 45° C; flujo: 0,0 min 0,75 ml/min → 4,5 min 0,75 ml/min → 5,5 min 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 20 **Procedimiento 21 (LC-MS):** instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent serie 1100; columna: UPTISPHERE HDO, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; 25 eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%; eluyente B: 1 l de

acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min A al 100% → 0,2 min A al 100% → 2,9 min A al 30% → 3,1 min A al 10% → 4,5 min A la 10%; estufa: 55° C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 208 - 400 nm.

Procedimiento 22 (LC-MS): tipo de equipo MS: Micromass ZQ; tipo de equipo

- 5 HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + 500 µl ácido fórmico al 50% / l; eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l; gradiente: 0,0 min B al 0% → 2,9 min B al 70% → 3,1 min B al 90% → 4,5 min B al 90%; estufa: 45° C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 10 **Procedimiento 23 (LC-MS):** tipo de equipo MS: Micromass ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro-RP Mercury 20 x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min A al 90% (flujo: 1 ml/min) → 2,5 min A al 30% (flujo: 2 ml/min) → 3,0 min A al 5% (flujo: 2 ml/min) → 4,5 min A al 5% (flujo: 2 ml/min); estufa: 50° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 24 (LC-MS): tipo de equipo MS: Micromass ZQ; tipo de equipo

- HPLC: UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro-RP Mercury 20 x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min A al 90% (flujo: 1 ml/min) → 2,5 min A al 30% (flujo: 2 ml/min) → 3,0 min A al 5% (flujo: 2 ml/min) → 4,5 min A al 5% (flujo: 2 ml/min); estufa: 50° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 25 (LC-MS): tipo de equipo MS: Micromass ZQ; tipo de equipo

- 25 HPLC: HP 1100 Series; columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 x 2 mm, 3,0 µm;

eluyente A: agua + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l; eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l; gradiente: 0,0 min B al 70% → 4,5 min B al 90%; estufa: 50° C; flujo: 0,8 ml/min, detección UV: 210 nm.

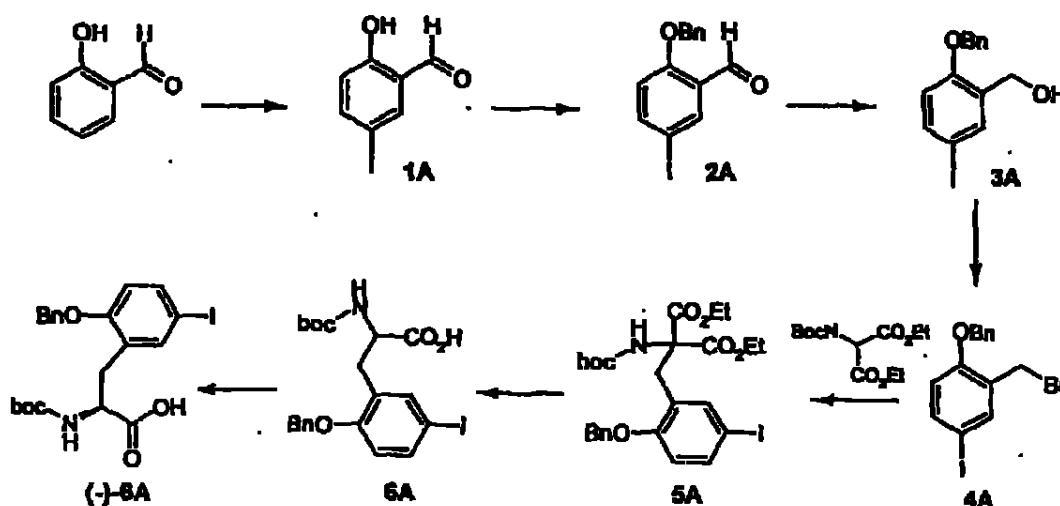
Procedimiento 26 (LC-MS): instrumento: Micromass Quattro LCZ; con HPLC: 5 Agilent serie 1100; columna: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min A al 100% → 0,2 min A al 100% → 2,9 min A al 30% → 3,1 min A al 10% → 4,5 min A al 10%; estufa: 55° C; flujo: 0,8 ml/min, detección UV: 208 - 400 nm.

10

Síntesis química de los ejemplos

Síntesis de los compuestos de partida:

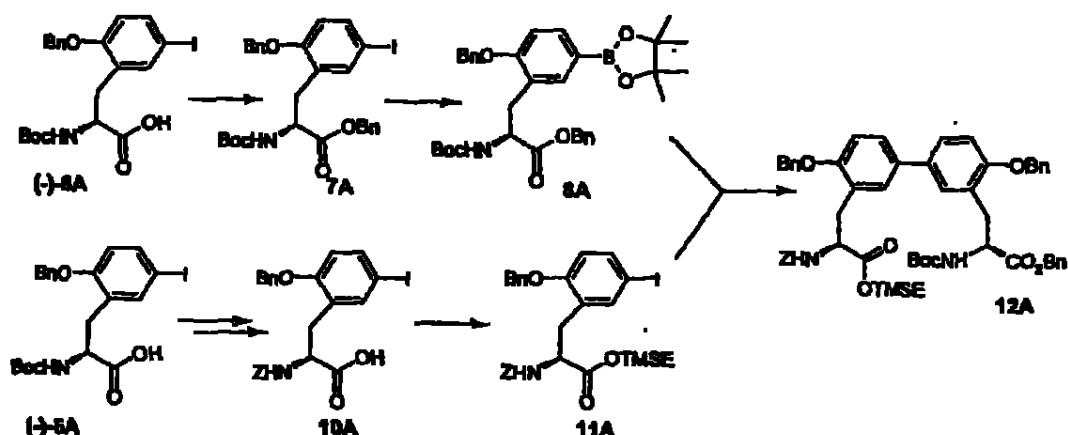
Síntesis de derivados de fenilalanina sustituidos en el ejemplo de ácido (-)-3-(2-benciloxi-5-yodofenil)-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-propiónico [(-)-6A]



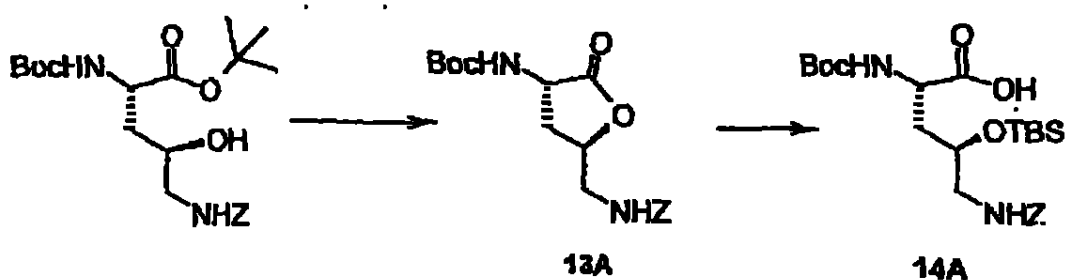
15

Síntesis de bifenil-bisaminoácidos protegidos en el ejemplo de éster 2(S)-trimetilsilanil-etílico del ácido 2(S)-bencil-oxicarbonilamino-3-[4,4'-bis-benciloxi-

3'-(2(S)-benciloxycarbonil-2(S)-terc-butoxicarbonil-amino-etil)-bifenil-3-il]-propiónico (12A)

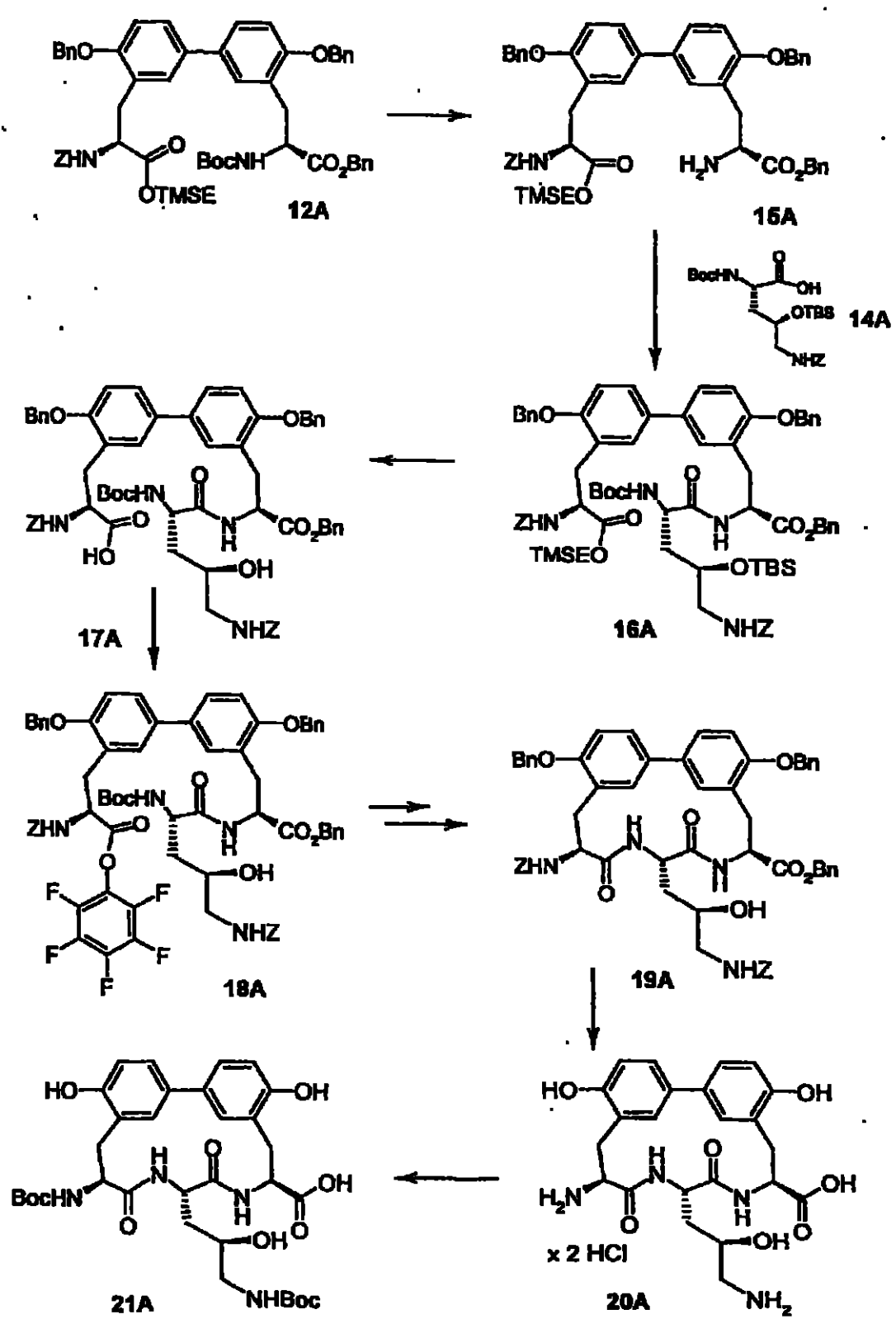


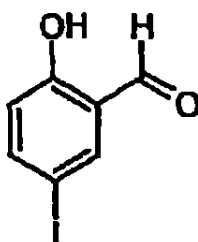
5 Síntesis de derivado de hidroximiitina protegido en el ejemplo de ácido 5-benciloxycarbonilamino-(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-(terc-butildimeilsililoxi)-pentanoico (14A)



Síntesis de derivado de bifenomicina protegido en el ejemplo de ácido
10 (8S,11S,14S)-14-[(terc-butoxicarbonil)amino]-11-[(2R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(29),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico (21A)

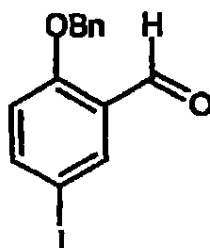
204



Compuestos de partida**Ejemplo 1A****2-Hidroxi-5-yodo-benzaldehído**

- 5 Se añade gota a gota a una solución de 188 g (1,54 mol) de salicilaldehído en 1 l de diclorometano exento de agua en un matraz calentado una solución de 250 g (1,54 mol) de cloruro de yodo en 600 ml de diclorometano exento de agua en argon durante 2 horas. Tras 3 días con agitación a temperatura ambiente se añade a esto una solución de sulfito de sodio acuosa saturada con agitación
- 10 vigorosa. Se separa la fase orgánica, se lava una vez con agua y con solución de cloruro de sodio acuosa saturada y se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo a partir de éster etílico del ácido acético. Se obtienen 216 g (67% del valor teórico) del producto.
- LC-MS (ESI, procedimiento 10): $m/z = 246$ (M-H)⁻.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,7$ (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

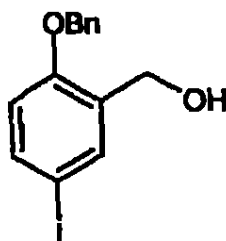
Ejemplo 2A**2-benciloxi-5-yodobenzaldehído**



- Se añade a una solución de 100 g (0,40 mol) de 2-hidroxi-5-yodobenzaldehído (ejemplo 1A) en 1,5 l de dimetilformamida 87,2 g (0,48 mol) de carbonato de potasio y tras unos pocos minutos 51 ml (0,44 mol de cloruro de bencilo. Se
- 5 agita la mezcla de reacción durante 24 horas a 120° C a reflujo. Tras otras 24 horas de agitación a temperatura ambiente y adición de 1,5 l de agua cristaliza un sólido. Se succiona el residuo, se lava dos veces con agua y se seca a vacío. El sólido se recristaliza a partir de 230 ml de etanol. Se obtiene 122,9 g (90% del valor teórico) del producto.
- 10 LC-MS (ESI, procedimiento 10): $m/z = 338$ (M-H)⁻.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,18$ (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 5H), 7,78 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 10,4 (s, 1H).

Ejemplo 3A

- 15 **(2-Benciloxi-5-yodo-fenil)-metanol**



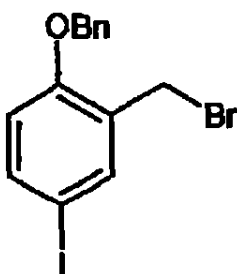
A una solución a 0° C enfriada de 33,98 g (100,5 mmol) de 2-benciloxi-5-yodobenzaldehído (ejemplo 2A) en 200 ml de diclorometano se añaden 100 ml de

una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en diclorometano. Tras 2 horas de agitación a 0° C se añade a esto a 0° C con agitación una solución de tartrato de potasio y sodio (reacción fuertemente exotérmica) y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas más. Tras la separación de las fases se lava la fase orgánica dos veces con agua y una vez con solución de cloruro de sodio acuosa saturada y se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 31,8 g (93% del valor teórico) del producto.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,17 (t, 1H), 4,68 (d, 2H), 5,1 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 5H), 7,54 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H).

Ejemplo 4A

1-Benciloxi-2-bromometil-4-yodobenceno



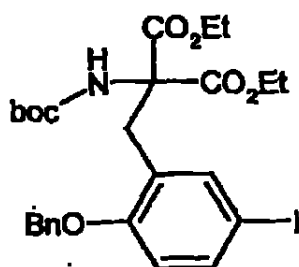
A una solución de 35 g (103 mmol) de (2-benciloxi-5-yodo-fenil)-metanol (ejemplo 3A) en 350 ml de tolueno se gotean a 40° C 3,3 ml (35 mmol) de bromuro de fósforo. En el periodo de 15 minutos aumenta la temperatura de la mezcla de reacción hasta 100° C y se agita durante otros 10 minutos a estas temperatura. Tras enfriar se separan ambas fases. Se destila dos veces la fase orgánica con agua destilada y se lava una vez con solución de cloruro de sodio

acuosa. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra. El rendimiento alcanza 41 g (99% del valor teórico).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 4,45 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,30 (m, 8H).

5 Ejemplo 5A

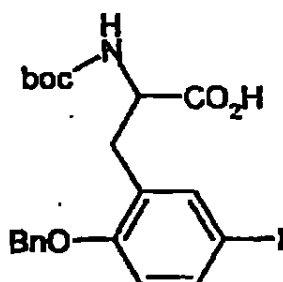
Éster dietílico del ácido 2-(2-benciloxi-5-yodo-bencil)-2-terc-butoxicarbonilamino-malónico



- A una solución de 28 g (101,7 mmol) de éster dietílico del ácido 2-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]malónico y 7,9 ml (101,7 mmol) de etilato de sodio en 300 ml de etanol se añaden 41 g (101,7 mmol) de 1-benciloxi-2-bromometil-4-yodobenceno (ejemplo 4A). Tras 3 horas de agitación a temperatura ambiente se succionan el producto precipitado. Tras secado a presión reducida se aísla 55 g (90% del valor teórico).
- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,12 (t, 6H), 1,46 (s, 9H), 3,68 (s, 2H), 3,8 - 3,9 (m, 2H), 4,15 - 4,25 (m, 2H), 5,0 (s, 2H), 5,7 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,28 - 7,4 (m, 6H), 7,4 (dd, 1H).

Ejemplo 6A

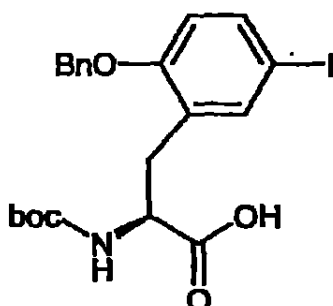
- 20 **Ácido (+/-)-3-(2-benciloxi-5-yodo-bencil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico**



A una suspensión de 58 g (97 mmol) de éster etílico del ácido 2-(2-benciloxi-5-yodo-bencil)-2-terc-butoxicarbonilamino-malónico (ejemplo 5A) en 800 ml de una mezcla de etanol y agua (7:3) se añaden 400 ml de lejía de sosa 1 N. Tras 3 horas a reflujo se ajusta el valor del pH de la mezcla de reacción tras enfriamiento hasta temperatura ambiente con ácido clorhídrico concentrado hasta aproximadamente pH 2. Se evapora la mezcla de reacción. Se recoge el residuo en MTBE y agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con MTBE. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Tras secado a presión reducida se obtiene 47 g (97% del valor teórico) del producto. RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ = 1,32 (s, 9H), 2,68 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 4,25 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 3H), 7,45 - 7,55 (m, 3H).

15 Ejemplo (-)-6A

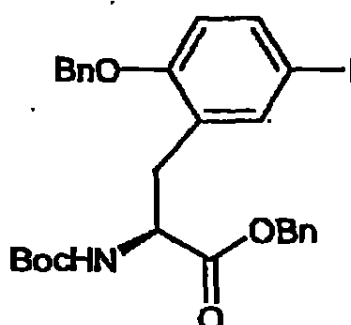
Ácido 3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-propiónico



El racemato del ejemplo 6A [ácido (+/-)-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-2(S)-terc-
 butoxi-carbonilamino-propiónico] se separa en una fase de gel de sílice
 estacionaria quiral basada en el selector de poli(N-metacrilóil-L-leucin-
 5 dicitlopropil-metilamida), con una mezcla de i-hexano/acetato de etilo como
 agente de elución. El enantiómero eluido en primer lugar (98,9% de exceso
 enantiomérico) es dextrógiro en diclorometano ($[\alpha]_D^{21} = -3,0^\circ$, $c \approx 0,54$,
 diclorometano) y comprende el ejemplo (R)-enantiómero (+)-6A, como se
 determinó mediante análisis de estructura por röntgen monocristal. La pureza
 10 del segundo enantiómero levógiro ejemplo (-)-6A, es decir, del enantiómero (S),
 alcanza > 99% de exceso enantiomérico.

Ejemplo 7A

Éster bencilico del ácido 3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-2(S)-terc-
 15 butoxicarbonilamino-propiónico



Bajo argon se disuelven 10 g (20,11 mmol) de ácido (-)-3-(2-benciloxi-5-yodo-
fenil)-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-propiónico [ejemplo (-)-6A] en 200 ml de
acetronitrilo. A esto se añaden 246 mg (2,01 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y
5 4,16 ml (40,22 mmol) de alcohol bencilico. La mezcla se enfría hasta -10° C y
se adicionan 4,63 g (24,13 mmol) de EDC. Se deja todo que llegue a
temperatura ambiente y se agita durante la noche. Después de
aproximadamente 16 horas se evapora mediante evaporador rotativo la mezcla
a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna en gel
10 de sílice (eluyente: diclorometano). Rendimiento: 10,65 g (88% del valor
teórico).

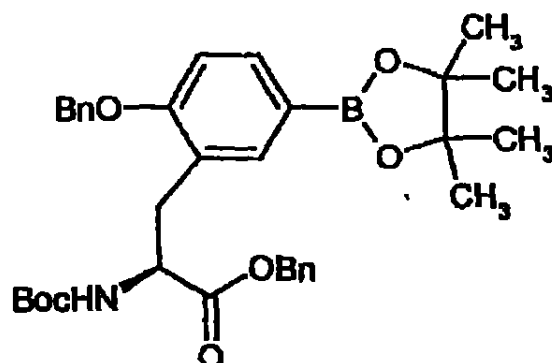
HPLC (procedimiento 3): $R_t = 6,03$ min; LC-MS (procedimiento 9): $R_t = 4,70$ min

MS (DCI): $m/z = 605$ ($M+NH_4$)⁺;

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,38$ (s, 9H), 2,97 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 4,50
15 - 4,70 (m, 1H), 5,00 - 5,10 (m, 4H), 5,22 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,28 - 7,36 (m,
7H), 7,37 - 7,52 (m, 5H).

Ejemplo 8A

Éster bencilico del ácido 3-[2-benciloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-
20 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-propiónico



A una solución de 10,30 g (17,53 mol) de éster bencílico del ácido 3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (ejemplo 7A) en 70 ml de DMSO se agregan 5,15 g (52,60 mmol) de acetato de potasio. Se desoxigena la mezcla de modo que se hace pasar argon por la solución agitada vigorosamente durante 15 minutos. Luego se agregan 5,17 g (20,16 mmol) de bis(pinacolato)diborano y 515 mg (0,70 mmol) de cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II). Bajo un ligera corriente de argon se calienta hasta 80° C y tras 6 horas se vuelve a enfriar. La mezcla se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se separan los restos que quedan de DMSO por destilación en columna de bolas. Se purifica el residuo de nuevo por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano:acetato de etilo 4:1).

Rendimiento: 8,15 g (79% del valor teórico)

15 HPLC (procedimiento 3): $R_t = 6,26$ min;

LC-MS (procedimiento 6): $R_t = 5,93$ y $6,09$ min

MS (EI): $m/z = 588$ ($M+H$)⁺;

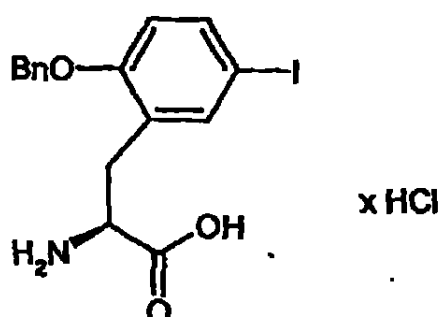
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,26$ (s, 6H), 1,33 (s, 9H), 1,36 (s, 6H), 2,91 – 3,10 (m, 1H), 3,12 – 3,28 (m, 1H), 4,49 – 4,68 (m, 1H), 5,05 (dd, 2H), 5,11 (dd,

20 1H), 5,30 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,27 – 7,37 (m, 7H), 7,38 – 7,42 (m, 1H), 7,55 –

7,62 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H).

Ejemplo 9A

Clorhidrato de 2(S)-amino-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-propiónico



5

Se añaden 12 g (24,13 mmol) de ácido 3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-propiónico [ejemplo (-)-6A] en argón a 60 ml de solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentra y se sea a alto vacío.

10 Rendimiento: 10,47 g (100% del valor teórico)

HPLC (procedimiento 3): $R_t = 4,10$ min;

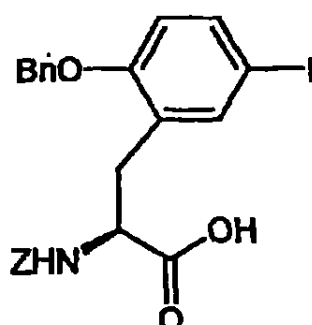
MS (EI): $m/z = 398$ ($M + \text{NHCl}$)⁺;

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,17 - 3,31$ (m, 1H), 3,33 – 3,47 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,24 – 7,00 (m, 2H), 7,41 – 7,45 (m, 2H), 7,48

15 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,60 /d, 1H), 8,66 (sa, 2H).

Ejemplo 10A

Ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-propiónico



Se adiciona a una solución de 10,46 g (24,13 mmol) de clorhidrato del ácido 2(S)-amino(2-benzyloxi-5-yodo-fenil)-propiónico (ejemplo 9A) en DMF 9,25 ml (53,09 mol) de N,N-diisopropiletilamina. A esto se agregan 6,615 g (26,54 mmol) de N-(benziloxicarbonil)succinimida (Z-OSuc). La solución resultante se agita durante la noche y luego se evapora por evaporador rotativo a presión reducida. El residuo se recoge en diclorometano y se agita respectivamente dos veces con solución de ácido clorhídrico 0,1 N y solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra. La mezcla se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éter dietílico 9:1 a 8:2).

Rendimiento: 8,30 g (65% del valor teórico)

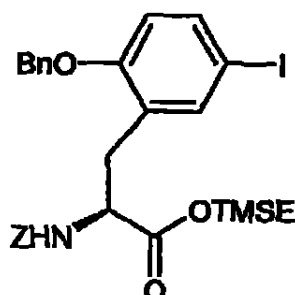
HPLC (procedimiento 3): $R_t = 5,01$ min;

MS (EI): $m/z = 532$ ($M+H$)⁺;

RMN ¹H (200 MHz, DMSO): $\delta = 3,14 - 3,3$ (m, 2H), 4,25 – 4,45 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,20 – 7,56 (m, 12H), 7,62 (d, 1H), 12,73 (sa, 1H).

Ejemplo 11A

Éster (2-trimetilsilil)-etílico del ácido 2(S)-benziloxicarbonilamino-3-(2-

benciloxi-5-yodo-fenil)-propiónico

Se disponen 8,35 g (15,7 mmol) de ácido 2(S)-benciloxycarbonylamino-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-propiónico (ejemplo 10A) en 150 ml de THF con 2,14 g (18,07 mmol) de trimetilsililetanol y 150 mg (2,04 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Se enfría la mezcla hasta 0° y se adicionan 2,38 g (2,95 ml, 18,86 mmol) de N,N'-diisoprilcarbodiimida disueltos en 40 ml de THF. Se agita a temperatura ambiente durante la noche y se evapora en evaporador rotativo a presión reducida. El residuo se recoge en diclorometano y se extrae dos veces respectivamente con solución de ácido clorhídrico 0,1 N y solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Se seca, filtra y concentra la fase orgánica. La mezcla se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano / éter dietílico 9:1 a 8:2).

Rendimiento: 8,2 g (83% del valor teórico)

15 HPLC (procedimiento 3): $R_t = 6,42$ min

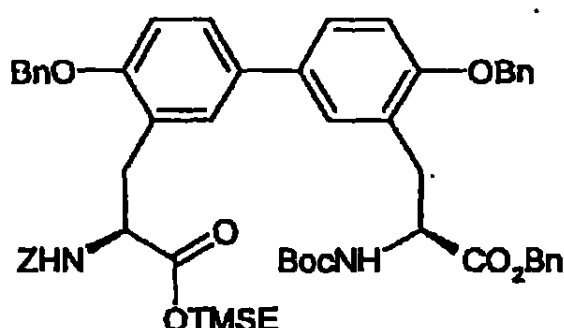
EM (EI): $m/z = 532$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,01$ (s, 9H), 0,88 (t, 2H), 2,98 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 4,04 – 4,17 (m, 2H), 4,51 – 4,62 (m, 1H), 4,95 – 5,05 (m, 4H), 5,44 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,25 – 7,33 (m, 7H), 7,37 (dd, 4H), 7,45 (dd, 1H).

20

Ejemplo 12A

Éster 2-(trimetilsilil)-etílico del ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxycarbonil-2-terc-butoxycarbonilamino-etil)-bifenil-3-il]-propiónico



5 Procedimiento A:

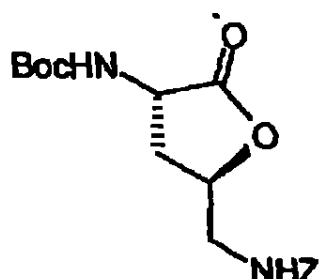
- A una solución de 0,316 g (0,5 mmol) de éster etílico del ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-propiónico (ejemplo 11A) en 2,5 ml de DMF desgasificado se añade bajo argon a temperatura ambiente 45,8 mg (0,05 mmol) de cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio (II) (PdCl₂ (dppf)) y 0,325 g (1,0 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta hasta los 40° C. En el intervalo de 30 minutos se añade gota a gota una solución de 0,294 g (0,5 mmol) de éster bencilico del ácido 3-[2-benciloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-propiónico (ejemplo 8A) en 2,5 ml de DMF desgasificado.
- 15 Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a 40° C y se agita otras 2 horas a 50° C. Se evapora el disolvente y se recoge el residuo en éster del ácido acético. Se extrae la fase orgánica dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílica con diclorometano / éster etílico del ácido acético (30/1). Se
- 20 obtiene 0,320 g (66% del valor teórico) del producto.

Procedimiento B:

- Se desgasifica una solución de 6,99 g (11,06 mmol) de éster (2-trimetilsilil)-
 etílico del ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-
 propiónico (ejemplo 11A) y 6,50 g (11,06 mmol) de éster bencilico del ácido 3-
 5 [2-benciloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-fenil)-2(S)-terc-
 butoxycarbonilamino (ejemplo 8A) en 40 ml de DMF, haciendo pasar argon
 (aproximadamente 30 minutos). A continuación se agrega a esto 812 mg (1,11
 mmol) de cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) y 7,21 g
 (22,31 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se hace rebosar
 10 ligeramente con argon y se calienta durante 2,5 horas a 80° C. Se enfría la
 mezcla y se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente:
 ciclohexano / acetato de etilo 7:3). Antes de la concentración completa hasta
 sequedad se adiciona éter diisopropílico a la mezcla. Los cristales generados
 se succionan y se secan a alto vacío.
- 15 Rendimiento: 6,54 g (61% del valor teórico)
 HPLC (procedimiento 3): $R_t = 7,65$ min
 EM (EI): $m/z = 987$ ($\text{M}+\text{Na}$), 965 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
 RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,00$ (s, 9H), 0,90 (t, 2H), 1,37 (s, 9H), 3,02 -
 3,35 (m, 4H), 4,06 - 4,25 (m, 2H), 4,55 - 4,73 (m, 2H), 4,98 - 5,18 (m, 8H), 5,40
 20 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,88 - 7,00 (m, 2H), 7,19 - 7,39 (m, 20H), 7,42 - 7,53 (m,
 4H).

Ejemplo 13A

- N^s -(terc-butoxycarbonil)- N^s -(benciloxycarbonil)-(2S, 4R)-**
 25 **hidroxiornitínolactona**



Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente una solución de 7,60 g (17,3 mmol) de éster terc-butílico del ácido 5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-hidroxi-pentanoico (síntesis descrita en Org. Lett, 5 2001, 3, 20, 3153 – 3155) en 516 ml de diclorometano y 516 ml de ácido trifluoroacético. Se evapora el disolvente. El producto bruto que queda se disuelve en 2,6 l de metanol exento de agua y se le añade con agitación a 0° C 6,3 g (28,8 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y 7,3 ml (52,43 mmol) de trietilamina. Después de 15 horas se evapora la solución de reacción y el 10 residuo se recoge en 1 l de éster etílico del ácido acético. Después de la separación de las fases se extrae la fase orgánica dos veces con una solución de ácido cítrico al 5%, dos veces con agua y una vez con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con tolueno / 15 acetona (5/1). Se obtiene 4,92 g (78% del valor teórico) del producto.

LC-HR-FT-ICR-MS (procedimiento 13):

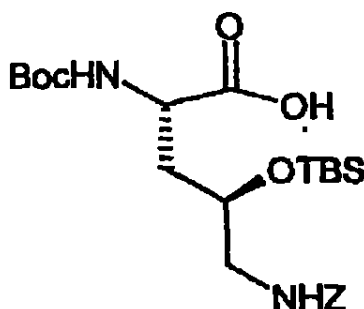
calculado para $C_{18}H_{28}N_3O_6$ ($M+NH_4$)⁺ 382,19726

análisis: 382,19703

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 9H), 2,3 – 2,4 (m, 1H), 2,45 – 2,55 (m, 1H), 3,3 – 3,4 (m, 1H), 3,5 – 3,6 (m, 1H), 4,17 – 4,28 (m, 1H), 4,7 – 4,8 (m, 1H), 5,0 – 5,15 (m, 4H), 7,3 – 7,4 (m, 5H).

Ejemplo 14A

Ácido 5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-(terc-butil-dimetil-silanilo)-pentanoico



5

Procedimiento A:

A una solución de 0,73 g (2 mmol) de N⁵-(terc-butoxicarbonil)-N⁵-(benciloxycarbonil)-(2S, 4R)-hidroxiornitilactona (13A) en 50 ml de 1,4-dioxano se agregan a 0° C 2 ml de lejía de sosa 1 M. La solución de reacción se agita durante 2 horas y luego se evapora. El residuo se recoge en 50 ml de diclorometano. A esta solución se agregan 1,12 ml (8 mmol) de trietilamina y tras un periodo de tiempo corto se gotean 1,38 ml (6 mmol) de éster terc-butildimetilsilílico del ácido trifluorometanosulfónico. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente se diluye la mezcla de reacción con diclorometano. La fase orgánica se lava con solución de bicarbonato de sodio 1 N, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto bruto se disuelve en 7,4 ml de 1,4-dioxano y se adicionan 362 ml de lejía de sosa 0,1 N. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente se evapora la solución de reacción y se recoge el residuo en agua y éster etílico del ácido acético. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se

20

obtienen 0,90 g (90% del valor teórico) del producto.

Procedimiento B:

Se adiciona a una solución de 14,0 g (38 mmol) del éster bencílico del ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-hidroxi-5-nitro-pentanoico en 840 ml de etanol / agua 9 / 1, 1,96 g de paladio sobre carbono (al 10%) y se hidrogena a presión normal durante 24 horas a temperatura ambiente sobre tierra de diatomeas, y se adiciona al filtrado 14,7 g (114 mmol) de diisopropiletilamina. A continuación se agregan 11,4 g (45,6 mmol) de N-(benciloxicarbonilo)succinimida, y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Se concentra la solución se recoge el residuo en diclorometano y se extrae dos veces con ácido clorhídrico 0,1 N. La fase orgánica se separa y se ajusta alcalínicamente con 14,7 g (114 mmol) de diisopropilamina. Se enfría la solución a 0° C, se adicionan 30,1 g (114 mmol) de éster dimetil-terc-butilsilílico del ácido trifluorometanosulfónico y se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se lava la fase orgánica con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se somete a evaporación rotativa. Se disuelve el residuo en 50 ml de dioxano, se adicionan 200 ml de lejía de sosa 0,1 N y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se extra varias veces con éster etílico del ácido acético, se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se somete el residuo a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol 20/1, 9/1). Se obtiene 8,11 g (43% del valor teórico) del producto.

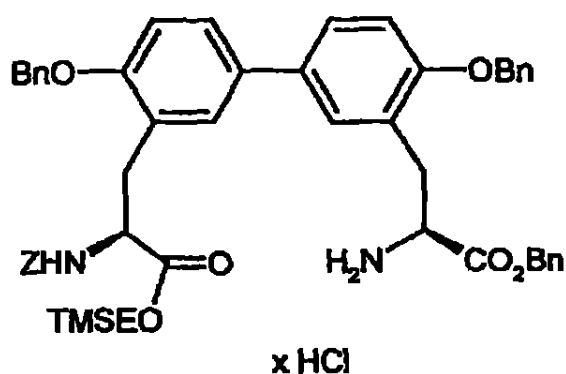
MS (ESI): $m/z = 497$ (M+H)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, d₃-DMSO): $\delta = 0,00$ (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,59 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,75 – 3,15 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,96 (m,

2H), 7,04 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,30 (m, 5H), 12,37 (sa, 1H).

Ejemplo 15A

Clorhidrato del éster 2-(trimetilsilil)-etílico del ácido 3-[3'-(2(S)-amino-2-benciloxycarbonil-etil)-4,4'-bis-benciloxi-bifenil-3-il]-2(S)-benciloxycarbonilamino-propiónico



A una solución enfriada a 0° C de 2,65 g (2,75 mmol) del éster 2-(trimetilsilil)-etílico del ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxycarbonil-2-terc-butoxicarbonilamino-etil)bifenil-3-il]-propiónico (ejemplo 12A) en 50 ml de dioxano libre de agua se agregan 50 ml de solución de ácido clorhídrico – dioxano en aproximadamente 20 minutos. Tras 3 horas de agitación se evapora la solución de reacción y se seca a alto vacío.

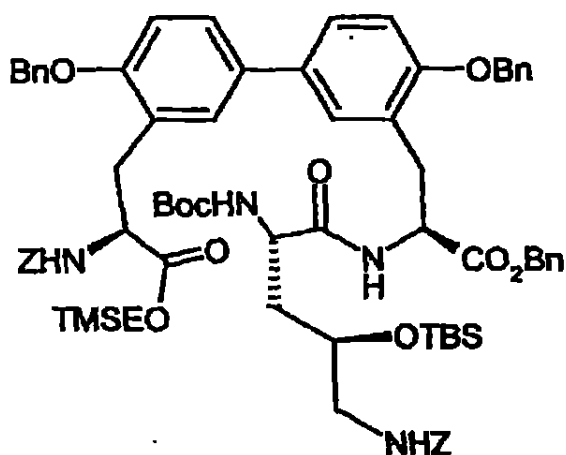
15 Rendimiento: 100% del valor teórico

HPLC (procedimiento 3): $R_t = 5,96$ min

EM (EI): $m/z = 865$ (M+H)⁺.

Ejemplo 16A

Éster bencilico del ácido 2(S)-[5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-(terc-butildimetilsililoxi)-pentanollamino]-3-{4,4'-bis-bencilloxi-3'-[2(S)-bencil-oxycarbonilamino-2-(2-trimetilsilil-etoxycarbonil)-etil]-bifenil-3-il}-propiónico



5

A una solución enfriada a 0° C de 0,520 g (0,58 mmol) del clorhidrato del éster 2-(trimetilsilil)-etilico del ácido 3-[3'-(2(S)-amino-2-benciloxycarbonil-etil)-4,4'-bis-bencilloxi-bifenil-3-il]-2(S)-benciloxycarbonilamino-propiónico (ejemplo 15A) y 0,287 g (0,58 mmol) del ácido 5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-(terc-butildimetilsililoxi)-pentanoico (ejemplo 14A) en 7,3 ml de DMF exenta de agua se agregan 0,219 g (0,58 mmol) de HATU y 0,082 g (0,63 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Después de 30 minutos de agitación a 0° C se agregan 0,164 g (1,26 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Se evapora luego el disolvente y se recoge el residuo en éster etílico del ácido acético. Se lava tres veces la fase orgánica con agua y una vez con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice

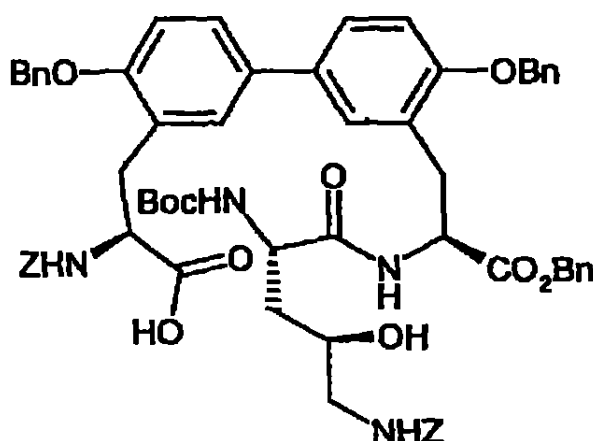
15

con diclorometano / éster etílico del ácido acético (gradiente 30/1 → 20/1 → 10/1). Se obtiene 533 mg (66% del valor teórico) del producto.

LC-MS (ESI, procedimiento 12): m/z = 1342 ($M+H$)⁺, 1365 ($M+Na$)⁺.

5 Ejemplo 17A

Ácido **2(S)-benciloxycarbonilamino-3-{4,4'-bis-bencilloxi-3'-[2(S)-bencilloxycarbonil-2-(5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-4(R)-hidroxipentanoilamino)-etil]-bifenil-3-il}-propiónico**



10

Procedimiento A:

A una solución de 0,360 g (0,27 mmol) de éster bencilico del ácido 2(S)-[5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-4(R)-(terc-butildimetilsililoxi)-pentanoilamino]-3-{4,4'-bis-bencilloxi-3'-[2(S)-bencil-

15 oxycarbonilamino-2-(2-trimetilsilil-etoxycarbonil)-etil]-bifenil-3-il}-propiónico

(ejemplo 16A) en 22,5 ml de DMF exenta de agua se agregan 0,90 ml de una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente se enfría la mezcla de reacción a 0° C y se

adiciona agua. Tras adición de éster etílico del ácido acético se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una solución 1,0 M de hidrogenosulfato de potasio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se obtienen 0,331 g del producto bruto. El producto bruto se hace reaccionar sin más purificación.

5 LC-MS (ESI, procedimiento 10): $m/z = 1129 (M+H)^+$.

LC-HR-FT-ICR-MS: calculado para $C_{65}H_{89}N_4O_{14} (M+H)^+$ 1129,48048

análisis: 1129,48123

Procedimiento B:

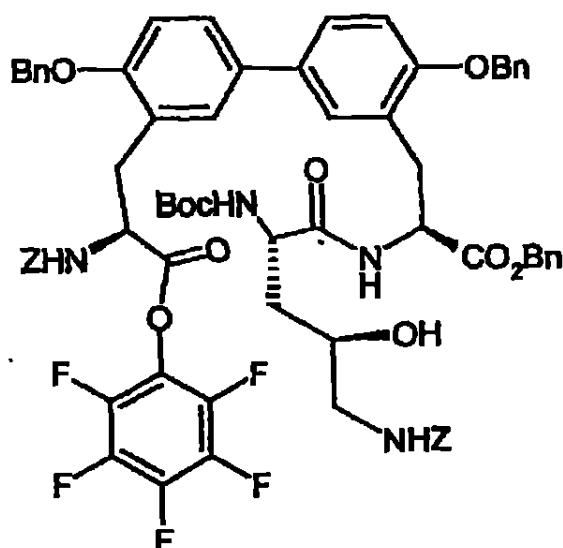
10 A una solución de 800 mg (0,6 mmol) del éster bencilico del ácido 2(S)-[5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-4(R)-(terc-butildimetilsililo)-petanoilamino]-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxycarbonilamino-2-(2-trimetilsilil-etoxycarbonil)-etil]-bifenil-3-il]-propiónico (ejemplo 16A) en 26 ml DMF absoluto a temperatura ambiente se agrega gota a gota a temperatura ambiente 1,8 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1 N en THF. Después de 25 minutos a temperatura ambiente se enfría a 0° C y se adiciona mucho agua helada. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, se concentra durante 1 hora a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin más purificación.

20

Ejemplo 18A

Éster bencilico del ácido 2(S)-[5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-4(R)-hidroxipentanoilamino]-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxycarbonilamino-2-pentafluorofeniloxycarbonil-etil)-bifenil-3-il]-

25 propiónico



Procedimiento A:

A una solución enfriada a -25°C de 104 mg (92 μm) de ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-{4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxycarbonil-2-(5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-hidroxipentanoilamino)-etil]-bifenil-3il}-propiónico (ejemplo 17A) en 3 ml de diclorometano se agregan en argón 90 mg de pentafluorofenol (0,49 mmol), disuelto en un poco de diclorometano, 1,1 mg de 4-dimetilaminopiridina (10 μM) y 19,4 mg (0,10 mmol) de EDC. Tras 15 horas de agitación se concentra la mezcla de reacción. El producto bruto se hace reaccionar sin más purificación.

LC-MS (ESI, procedimiento 11): $m/z = 1317$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), 1295 ($\text{M}+\text{H}^+$).

LC-HR-FT-ICR-MS: calculado para $\text{C}_{71}\text{H}_{66}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_{14}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $1295,46467$

análisis: $1295,46430$

15 Procedimiento B:

Se disponen 691 mg (mezcla bruta, aproximadamente 0,6 mmol) de ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-{4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxycarbonil-2-(5-

benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-4(R)-hidroxi-pentanoilamino)-etil]-bifenil-3il]-propiónico

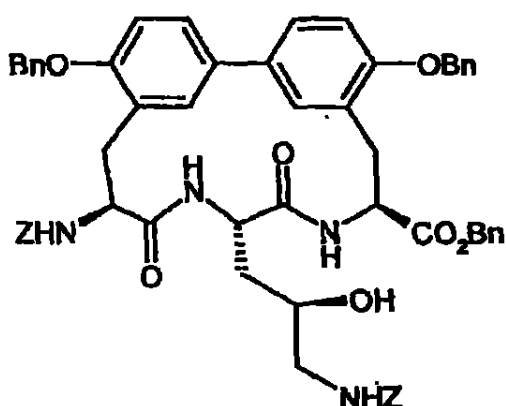
(ejemplo 17A) en 25 ml de diclorometano y se adicionan 547,6 mg (2,98 mmol) de pentafluorofenol, disueltos en 6 ml de diclorometano. Se aporta a esto 7,3 mg (0,06 mmol) de DMAP y se enfría hasta -25° C (baño de etanol / dióxido de carbono). Se agregan a -25° C 148 mg (0,774 mmol) de EDC. La mezcla se calienta durante la noche lentamente hasta temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se seca brevemente a alto vacío. Se hace reaccionar el producto bruto sin más purificación.

10

Ejemplo 19A

Éster bencilico del ácido 5,17-bis-benciloxi-14(S)-benciloxycarbonilamino-11(S)-(3-benciloxycarbonil-amino-2(R)-hidroxi-propil)-10,13-dioxo-9,12-diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carboxílico

15



Procedimiento A:

A una solución de 119,3 mg de éster bencilico del ácido 2(S)-(5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-4(R)-

hidroxipentanoilamino)-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxycarbonilamino-2-pentafluorofeniloxycarbonil-etil)bifenil-3-il]-propiónico (ejemplo 18A) en 2,7 ml de 1,4-dioxano se agregan 4 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano. Hasta el final de la reacción se aportan otros 1,5 ml de solución de
5 ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano. Se evapora la solución de reacción y se co-distila dos veces con cloroformo. El producto bruto (LC-HR-FT-ICR-MS, procedimiento 13: calculado para $C_{85}H_{80}F_5N_4O_{12}$ (M+H)⁺ 1195,41224, análisis: 1195,41419) se disuelve en 100 ml de cloroformo y se gotean 100 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada. Se agita la mezcla
10 de reacción vigorosamente durante 2 horas. Tras la separación de las dos fases se extrae la fase acuosa con cloroformo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de ácido cítrico acuosa al 5%, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El producto bruto se lava con acetonitrilo y se seca a alto vacío.

15 Rendimiento: 60,5 mg (65% del valor teórico)

LC-MS (ESI, procedimiento 11): m/z = 1011 (M+H)⁺.

Procedimiento B:

Se disuelven aproximadamente 0,595 mmol de éster bencilico del ácido 2(S)-
(5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-4(R)-
20 hidroxipentanoilamino)-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxycarbonilamino-2-pentafluorofeniloxycarbonil-etil)bifenil-3-il]-propiónico (ejemplo 18A) en 8 ml de dioxano y luego se adicionan gota a gota a 0° C 16 ml de solución de ácido clorhídrico 4 N. Tras 45 minutos tiene lugar nueva adición de 6 ml de solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y después de 15 minutos nuevamente 8 ml.
25 La mezcla se agita a 0° C durante 30 minutos, antes de que la solución de

reacción se concentre cuidadosamente, se co-destile con cloroformo (dos veces) y se seque brevemente a alto vacío. El producto bruto (732 mg, 0,59 mmol) se disuelve en 1000 ml de cloroformo y se adiciona una solución de 6 ml de trietilamina en 50 ml de cloroformo. Se agita durante la noche a temperatura ambiente. Para finalizar se somete a evaporador rotativo a vacío la mezcla cuidadosamente y se agita el residuo en acetonitrilo. Se succionan los cristales generados, se lavan con acetonitrilo y se secan a alto vacío.

Rendimiento: 360 mg (60% del valor teórico)

EM (EI): $m/z = 1011 (M+H)^+$.

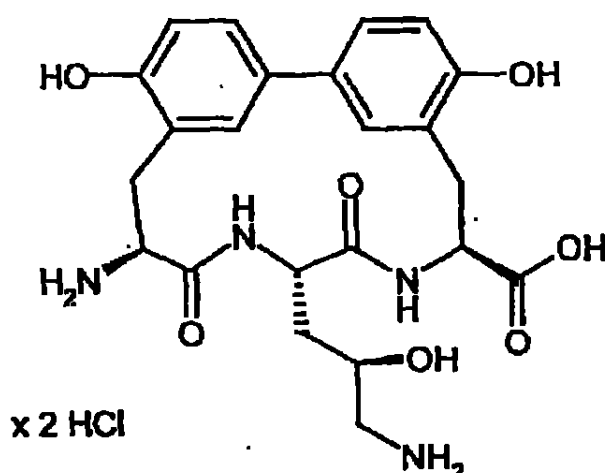
10 HPLC (procedimiento 3): $R_t = 5,59$ min

RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1,52 - 1,65$ (m, 1H), $1,73 - 1,84$ (m, 1H), $2,82 - 3,01$ (m, 3H), $3,02 - 3,11$ (m, 1H), $3,46$ (s, 1H), $3,57 - 3,68$ (m, 1H), $4,47 - 4,56$ (m, 1H), $4,64 - 4,71$ (m, 1H), $4,73 - 4,85$ (m, 2H), $4,88 - 5,00$ (m, 2H), $5,09$ (s, 2H), $5,14 - 5,20$ (m, 4H), $6,29$ (d, 1H), $7,00 - 7,11$ (m, 4H), $7,21 - 7,48$ (m, 9H), $8,77$ (d, 1H), $8,87$ (d, 1H).

Ejemplo 20A

Diclorhidrato del ácido 14(S)-amino-11(S)-(3-amino-2(R)-hidroxi-propil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-

20 **1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carboxílico**



Procedimiento A:

Se agita vigorosamente una solución de 10 mg (9,9 μ M) de éster bencilico del ácido 5,17-bis-benciloxi-14(S)-benciloxicarbonilamino-11(S)-(3-benciloxicarbonil-amino-2(R)-hidroxi-propil)-10,13-dioxo-9,12-diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carboxílico (ejemplo 19A) y 50 μ l de ácido fórmico en 10 ml de etanol en presencia de 10 mg de Pd/C durante 16 horas en hidrógeno a presión normal. Se evapora la solución de reacción, se recoge el residuo en solución de ácido clorhídrico 1 N y se filtra. Se purifica el producto bruto sobre un cartucho RP 18 con acetonitrilo / agua. Se obtiene 2 mg (42,8% del valor teórico) del producto.

Procedimiento B:

Se añaden 200 mg (0,20 mmol) de éster bencilico del ácido 5,17-bis-benciloxi-14(S)-benciloxicarbonilamino-11(S)-(3-benciloxicarbonil-amino-2(R)-hidroxi-propil)-10,13-dioxo-9,12-diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carboxílico (ejemplo 19A) a una mezcla de 220 ml de ácido acético / agua / etanol 4:1:1 (el etanol puede ser sustituido por THF). A esto se añade 73 mg de paladio / carbono al 10% (Pd/C al 10%) y

se hidrogena a continuación durante 15 horas a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción sobre tierra de diatomeas pre-lavada y se somete el filtrado a evaporador rotativo a presión reducida. Se adiciona al residuo 4,95 ml de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N y se concentra. Se agita el residuo con 10 ml de éter dietílico y se separa por decantación. El sólido que queda se seca a alto vacío.

Rendimiento: 103 mg (95% del valor teórico)

HPLC (procedimiento 3): $R_t = 3,04$ min;

LC-MS (procedimiento 6): $R_t = 0,38$ min

10 EM (EI): $m/z = 473$ (M+H)⁺.

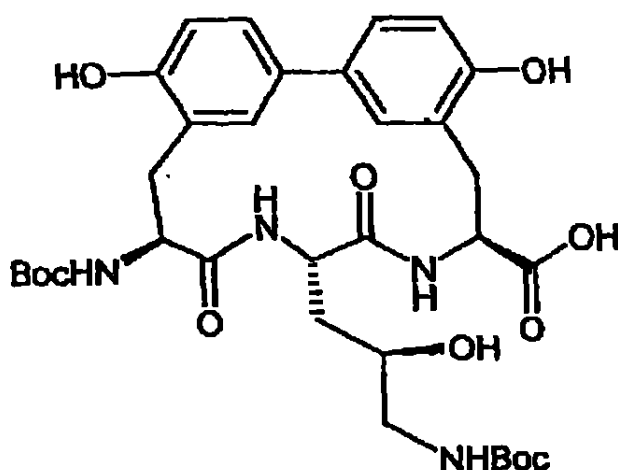
HPLC (procedimiento 3): $R_t = 5,59$ min

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 2,06 - 2,20$ (m, 1H), 2,74 – 2,98 (m, 1H), 2,94 – 3,05 (m, 1H), 3,12 – 3,25 (m, 2H), 3,53 (d, 1H), 3,61 – 3,72 (m, 1H), 3,97 – 4,07 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,76 – 4,91 (m, 12H), 7,01 – 7,05 (m, 2H),

15 7,07 (s, 1H), 7,40 – 7,45 (m, 2H), 7,51 (d, 1H).

Ejemplo 21A

Ácido (8S, 11S, 14S)-14-[(terc-butoxicarbonil)amino]-11-[(2R)-3-[(terc-butoxi-carbonil)amino]-2-hidroxiopropil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-
20 diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20,2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico



Procedimiento A:

Se disuelven 5,2 mg (9,5 μmol) de diclorhidrato del ácido 14(S)-amino-11(S)-(3-amino-2(R)-hidroxi-propil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diaza-

- 5 tríciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carboxílico (ejemplo 20A) bajo argón en metanol seco (p.a., 0,5 ml). Primeramente se gotean con agitación vigorosa a temperatura ambiente una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa (1 M, 100 μl) y luego una solución metanólica de carbonato de di-terc-butilo (0,1 M, 570 μl , 57 μmol). Tras
- 10 aproximadamente 1 – 2 días se consigue la conversión completa. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se seca a alto vacío. Se purifica el producto bruto obtenido mediante cromatografía en gel [Sephadex LH-20; metanol / solución de hidrogenocarbonato de sodio 1 M (1:0,0001)]. Se obtiene 5,3 g (83% del valor teórico) de producto.

- 15 HPLC / UV-vis (procedimiento 14) $R_t = 7,4$ min

λ_{max} (cualitativo) = aprox. 193 nm(s), 206 (sh), 269 (m), aprox. 284 (sh) (H_2O /acetonitrilo + TFA al 0,01% [4:6]).

LC-HR-FT-ICR-MS: calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{11}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 673,3079

análisis: 673,3028

Procedimiento B:

Se disponen 50 mg (0,09 mmol) de diclorhidrato del ácido 14(S)-amino-11(S)-(3-amino-2(R)-hidroxi-propil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diaza-

- 5 tríciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carboxílico (ejemplo 20A) en una mezcla de 8 ml de metanol / agua (9:1). A esto se agrega 1 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio 1 N y a continuación 80 mg (0,37 mmol) de carbonato de di-terc-butilo en 2 ml de metanol / agua (9:1). Se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se adiciona a la
- 10 solución 60 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. Se lava la fase orgánica una vez con ácido clorhídrico 0,1 normal, se seca y se somete a evaporación rotativa a presión reducida.

Rendimiento: 49 mg (79% del valor teórico)

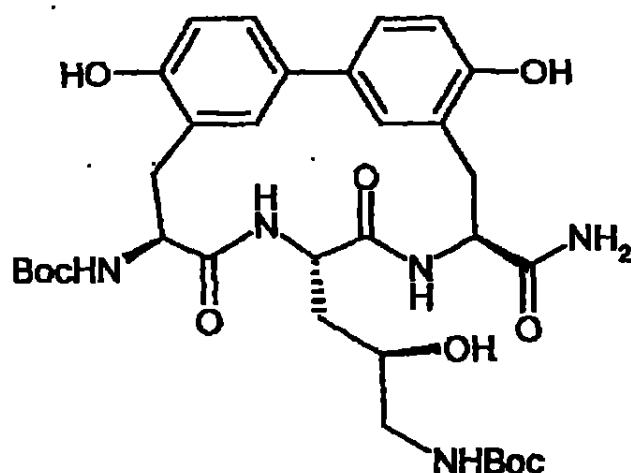
LC-MS (procedimiento 9): $R_t = 2,56$ min

- 15 MS (EI): $m/z = 673$ (M^+H)⁺.

Ejemplo 22A

(2R)-3-[(8S,11S,14S)-8-(aminocarbonil)-14-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-

- 20 1(29),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]-2-hidroxiopropilcarbamato de terc-butilo



Procedimiento A:

Se disuelven 4,1 mg (6,1 μ mol) de ácido (8S, 11S, 14S)-14-[(terc-butoxicarbonil)amino]-11-[(2R)-3-[(terc-butoxi-carbonil)amino]-2-hidroxipropil]-

5 5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20,2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico (ejemplo 21A) bajo atmósfera protectora de argon en N,N-dimetilformamida seca (p.a., 0,5 mol). Tras adición de disulfito de sodio sólido (6,1 μ mol) se gotea a temperatura ambiente una solución recién preparada de diisopropiletilamina (7,9 mg, 61 μ mol), cloruro de amonio (1,6 mg, 30 μ mol) y HATU (4,6 mg, 12,2 μ mol) en dimetilformamida (0,5 ml, solución A). Hasta la conversión total del educto se debe agregar dos veces la solución A (tras 1,5 horas de tiempo de reacción y tras 2 horas de tiempo de reacción). Se agita otros 20 minutos y luego se desactiva la reacción mediante adición de agua (0,5 ml). Se congela la mezcla de reacción y a

15 continuación se liofiliza. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel [Sephadex LH-20; metanol / ácido acético (1:0,0001) dotado con bisulfito de sodio].

Rendimiento: 2,2 mg (52% del valor teórico)

HPLC-UV-vis (procedimiento 14): $R_t = 7,06$ min

λ_{max} (cualitativo) = aprox. 202 nm(s), 268 (m), aprox. 285 (sh) (H_2O /acetonitrilo + TFA al 0,01% [4:6]).

LC-HR-FT-ICR-MS (procedimiento 13):

5 calculado para $C_{33}H_{46}N_5O_{10}$ $[M+H]^+$ 672,3239
 análisis: 672,3229

Procedimiento B:

Se disuelven bajo argon 49 mg (0,07 mmol) de ácido (8S, 11S, 14S)-14-[(terc-butoxicarbonil)amino]-11-[(2R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxipropil]-
 10 5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
 1(20,2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico (ejemplo 21A) en 1 ml de DMF y se
 enfría hasta 0° C. A esto se agregan 42 mg (0,11 mmol) de HATU y se deja
 agitar 10 minutos a 0° C. Se gotean 1,46 ml (0,73 mmol) de una solución de
 amoníaco 0,5 molar en dioxano y se agita durante la noche a temperatura
 15 ambiente. Después de aproximadamente 18 horas se agrega otra vez a esto la
 misma cantidad en reactivos. Después de 3 días se somete la mezcla a
 evaporación rotativa y se purifica mediante HPLC de fase inversa preparativa.

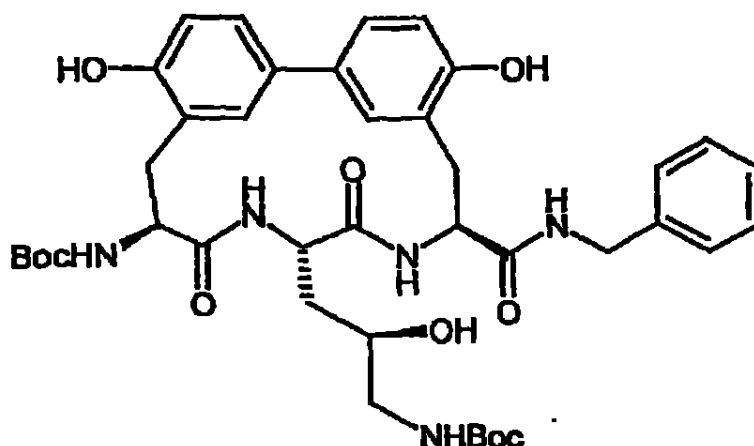
Rendimiento: 16 mg (33% del valor teórico)

HPLC (procedimiento 3): $R_t = 3,83$ min

20

Ejemplo 23A

(2R)-3-[(8S,11S,14S)-8-[(bencilamino)carbonil]-14-[(terc-butoxicarbonil)-
 amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]-2-hidroxi]propilcarbamato de terc-butilo



A una solución enfriada a 0° C de 7 mg (0,01 mmol) de ácido (8S, 11S, 14S)-14-[(terc-butoxicarbonil)amino]-11-[(2R)-3-[(terc-butoxi-carbonil)amino]-2-hidroxipropil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20,2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico (ejemplo 21A) en 0,5 ml de DMF absoluta se agregan bajo argón 7,9 mg (0,021 mmol) de HATU. Después de 10 minutos a 0° C se agregan 2,3 mg (0,021 mmol) de bencilamina, y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se separa el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa.

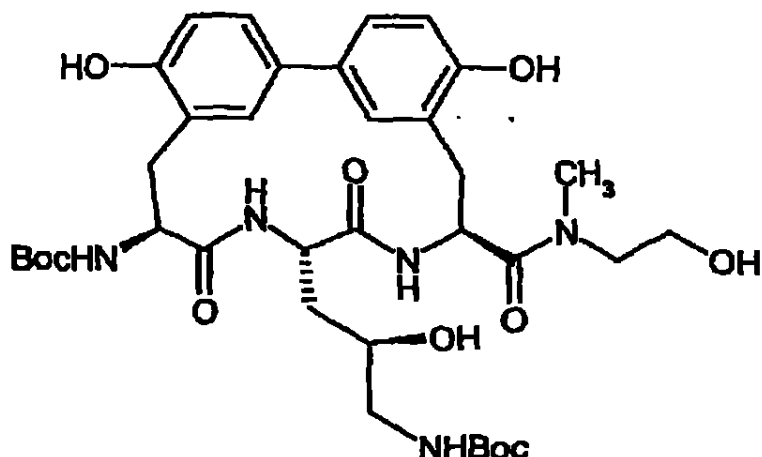
Rendimiento: 1,5 mg (18,9% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 6): Rt = 4,4 min

MS (ESI-pos): m/z = 785 (M+Na)⁺, 762 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 24A**

(2R)-3-[(8S,11S,14S)-14-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-8-[[[2-hidroxietil](metil)amino]carbonil]-10,13-dioxo-9,12-di-aza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]-2-

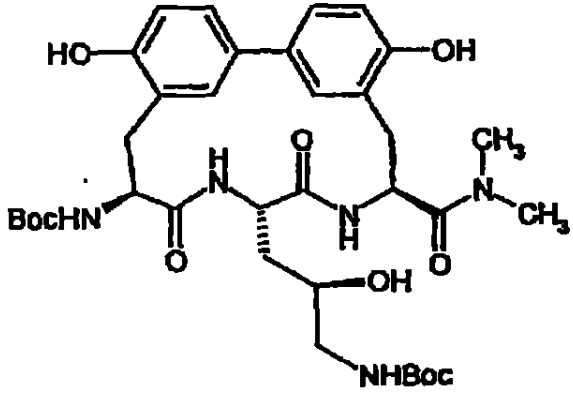
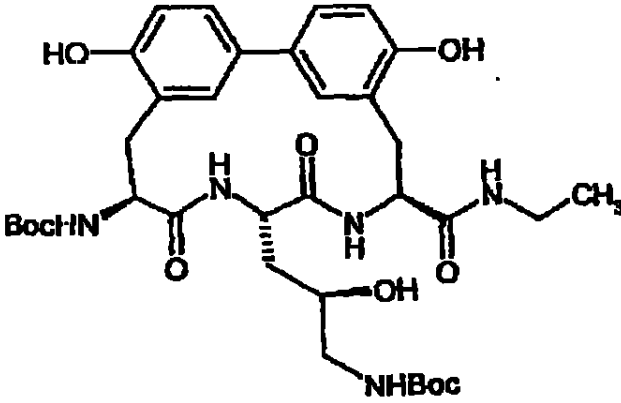
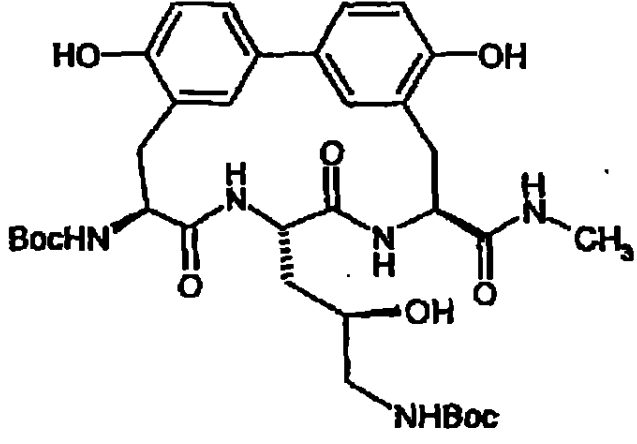
hidroxipropilcarbamato de terc-butilo

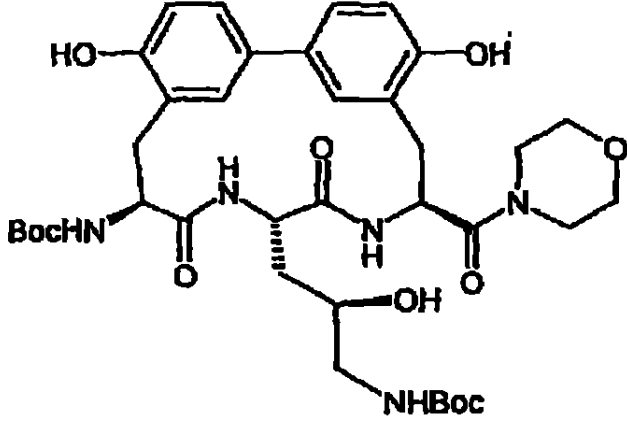
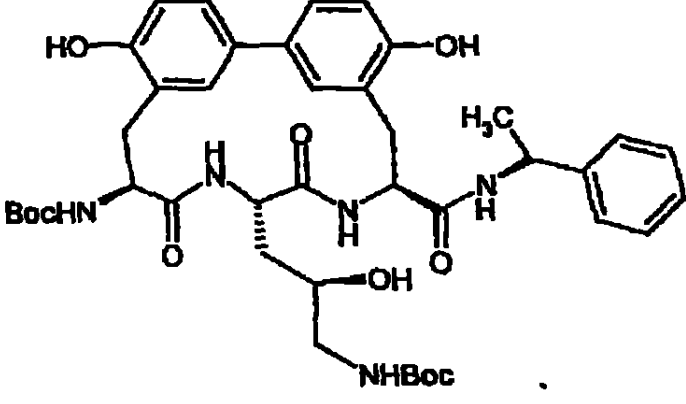
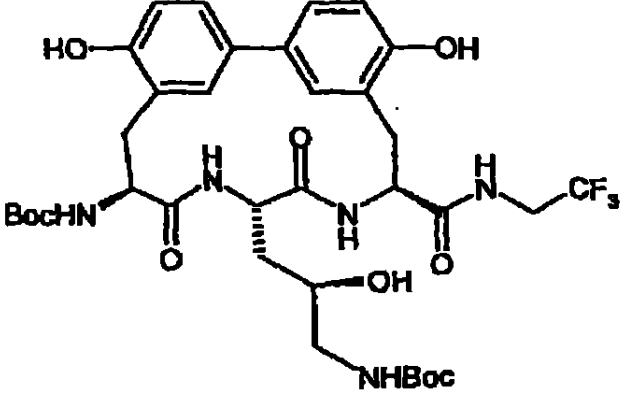
- Se disuelve bajo argón 15 mg (0,022 mmol) de ácido (8S, 11S, 14S)-14-[(terc-butoxicarbonil)amino]-11-[(2R)-3-[(terc-butoxi-carbonil)amino]-2-hidroxipropil]-
- 5 5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
- 1(20,2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico (ejemplo 21A) en 0,5 ml de DMF y se enfría a 0° C. A esto se agrega 10,2 mg (0,027 mmol) de HATU y 8,64 mg (0,067 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se deja agitar 10 minutos a 0° C. Se agrega a esto 3,34 mg (0,045 mmol) de 2-metilaminoetanol y se agita durante
- 10 la noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción y se purifica mediante HPLC Gilson.

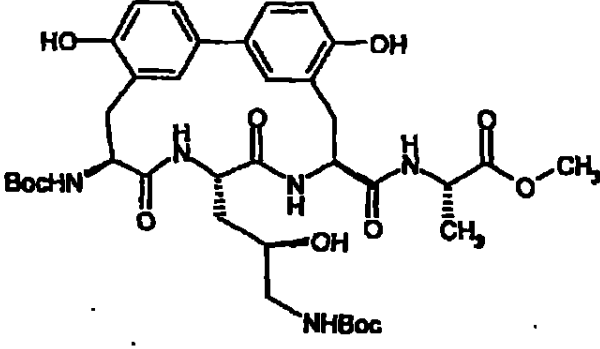
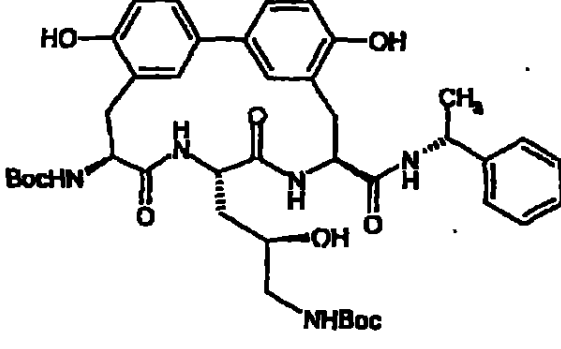
Rendimiento: 3,8 mg (23% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 21): R_t = 3,90 min

- 15 En analogía al ejemplo 24A se pueden preparar los ejemplos 25A a 32A indicados en la siguiente tabla.

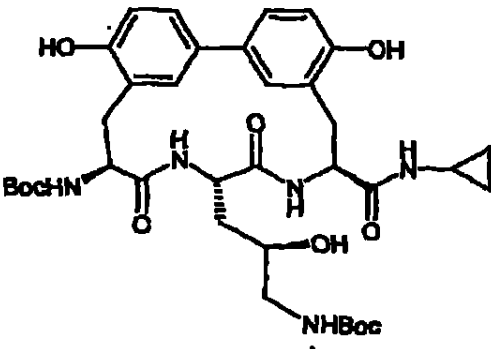
Ejemplo Nº	Estructura	Datos analíticos
25A		HPLC (procedimiento 3): Rt = 3,15 min
26A		HPLC (procedimiento 3): Rt = 3,18 min
27A		HPLC (procedimiento 3): Rt = 3,10

28A		LC-MS (procedimiento 21): $R_t = 2,97$ min
29A		HPLC (procedimiento 4): $R_t = 4,15$
30A		HPLC (procedimiento 3): $R_t = 3,45$

31A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 2,18 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 834 (M+H)^+$
32A		HPLC (procedimiento 4): $R_t = 4,16 \text{ min}$

En analogía al ejemplo 24A se pueden preparar con uso de 2 equivalentes de HATU y 3 equivalentes de amina los ejemplos 33A y 34A indicados en la siguiente tabla.

5

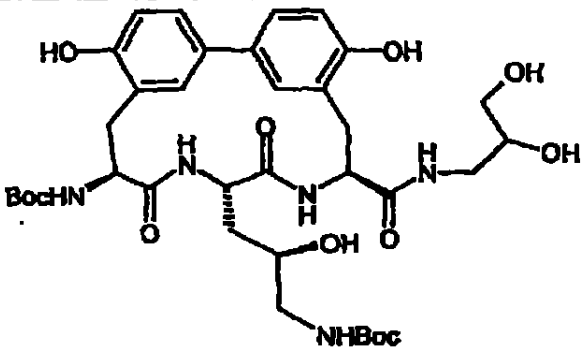
Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos
33A		HPLC (procedimiento 3): $R_t = 3,18 \text{ min}$

34A		HPLC (procedimiento 3): $R_t = 3,37 \text{ min}$
-----	--	---

En analogía al ejemplo 24A se pueden preparar con uso de 2 equivalentes de HATU, 2 equivalentes de amina y sin adición de DIPEA los ejemplos 35A y 36A indicados en la siguiente tabla.

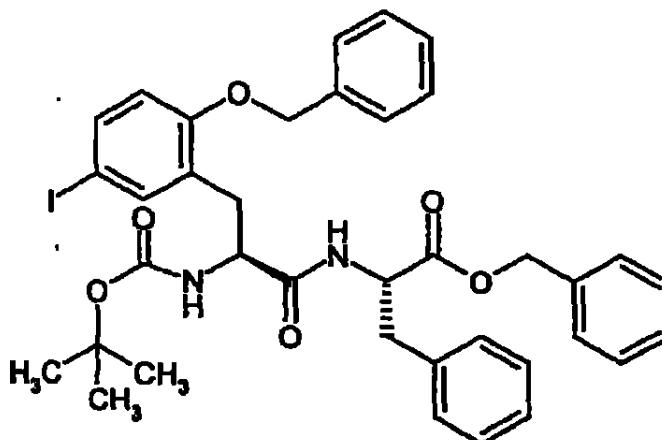
5

Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos
35A		HPLC (procedimiento 3): $R_t = 3,04 \text{ min}$

36A		HPLC (procedimiento 1): Rt = 1,75 min
-----	--	---

Ejemplo 37A

2-(Benciloxi)-N-(terc-butoxicarbonil)-5-yodo-L-fenilalanil-L-fenilalaninato de bencilo



5

Se disponen 0,4 g (0,8 mmol) de 2-(benciloxi)-N-(terc-butoxicarbonil)-5-yodo-L-fenilalanina (ejemplo 6A) y 0,282 g (0,970 mmol, 1,2 equivalentes), clorhidrato del éster bencilico de L-fenilalanina bajo argon en 6 ml de DMF y se adicionan sucesivamente 0,382 g (1,01 mmol, 1,25 equivalentes) de HATU y 0,49 ml
10 (0,36 mg, 2,8 mmol, 3,5 equivalentes) de diisopropiletilamina a temperatura ambiente. Se agita la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras desplazamiento con 150 ml de agua precipita el producto en forma de cristales

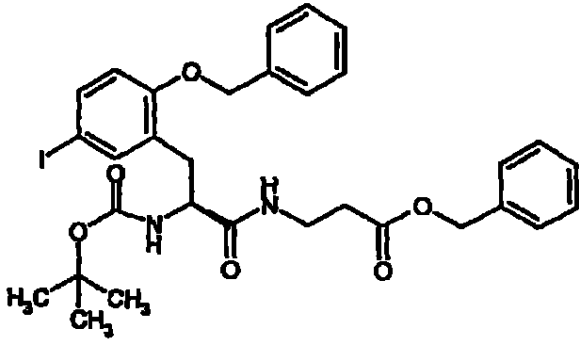
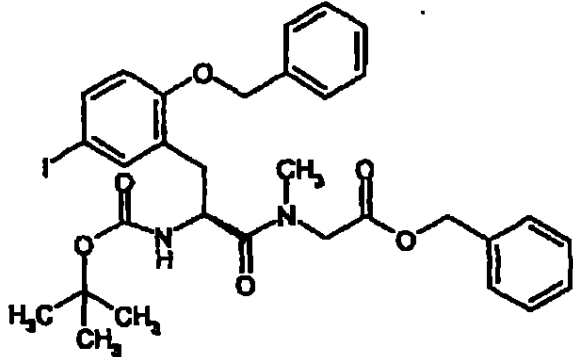
blancos. Los cristales se succionan, se lavan con agua y se seca a presión reducida.

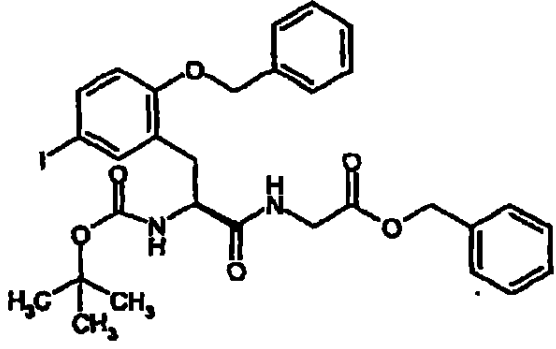
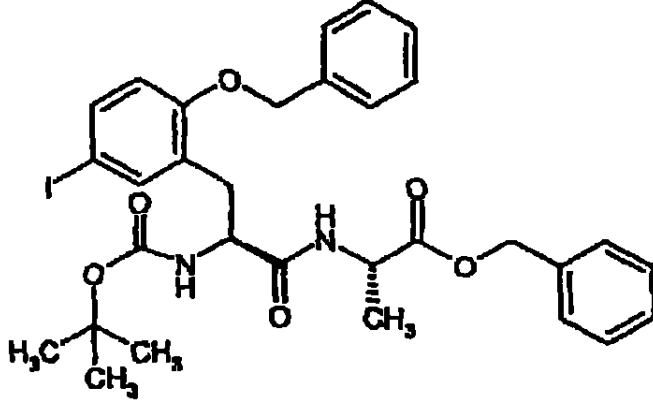
Rendimiento: 0,669 g (cuantitativo)

LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 3,11$ min

5 MS (EI): $m/z = 735$ (M+H)⁺.

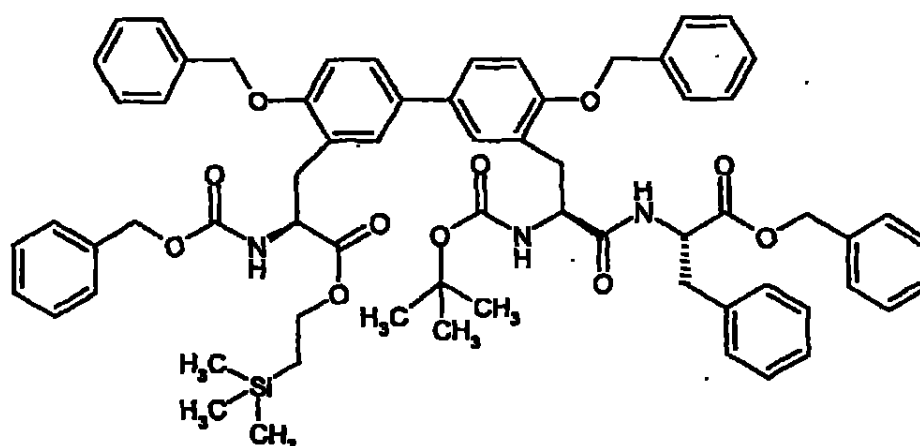
En analogía al ejemplo 37A se pueden preparar los ejemplos 38A a 41A que se indican en la siguiente tabla:

Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos
38A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 2,86$ min MS (EI): $m/z = 659$ (M+H) ⁺
39A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 2,96$ min MS (EI): $m/z = 659$ (M+H) ⁺

40A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 2,85 \text{ min}$ $MS \text{ (EI): } m/z = 644 \text{ (M+H)}^+$
41A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 2,93 \text{ min}$ $MS \text{ (EI): } m/z = 659 \text{ (M+H)}^+$

Ejemplo 42A

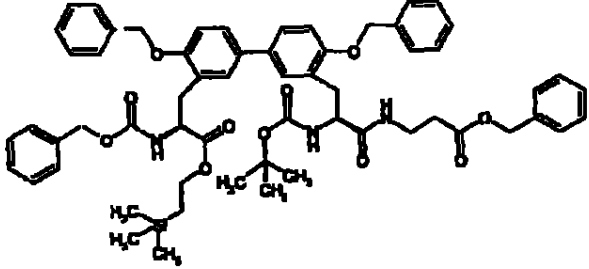
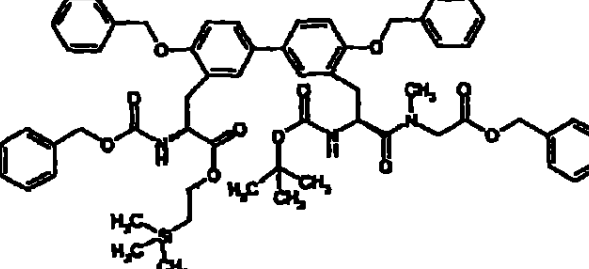
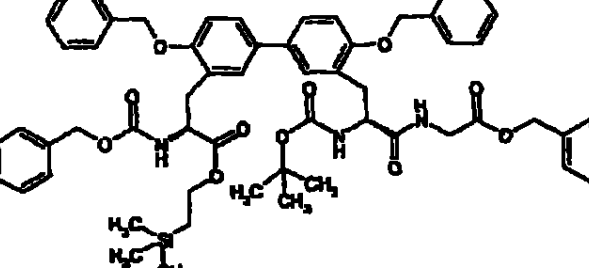
- 2-(S)-Bencloxicarbonilamino-3-[3']-2-[terc-butoxicarbonilamino(3-amino[1-(S)-bencloxi-1-oxo-2-fenil-etil]-3-oxopropil]-4,4'-bis(bencloxi)-
- 5 1,1'-bifenil-3-ilo]]propanoato de 2-(trimetilsilil)etilo

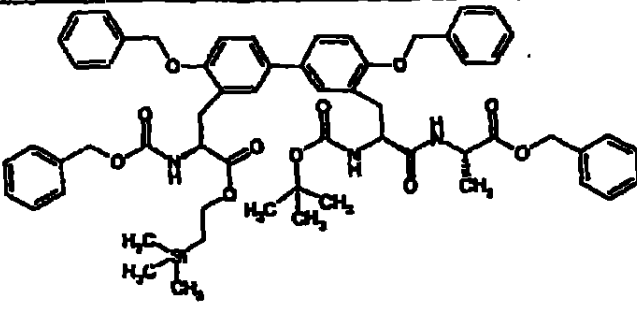


- Se disuelven 0,593 g (0,939 mmol) de 2-(benciloxi)-N-[(benciloxi)carbonil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-L-fenilalaninato de 2-(trimetilsilil)etilo (ejemplo 84A) y 0,734 g (0,939 mmol) de 2-(benciloxi)-N-(terc-butoxi-carbonil)-5-yodo-L-fenilalanil-L-fenilalaninato de bencilo (ejemplo 37A) bajo argon en 6 ml de DMSO. Se arrastra la solución generada durante 30 minutos con argon. A continuación se adiciona 0,069 g (0,094 mmol, 0,1 equivalente) de cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio (II) y 0,612 g (1,88 mmol, 2,0 equivalentes) de carbonato de cesio. Tras arrastre de 10 minutos con argon se calienta durante 3 días a 80° C, en donde se arrasta además con argon. Tras enfriamiento hasta temperatura ambiente se purifica la solución bruta mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/éster etílico del ácido acético 2:1). A continuación se purifican las fracciones que contienen producto concentradas mediante HPLC de fase inversa preparativa.
- Rendimiento: 0,367 g (29% del valor teórico)
- LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 3,50$ min

En analogía al ejemplo 42A se pueden preparar los ejemplos 43A a 46A que se indican en la siguiente tabla.

24.5

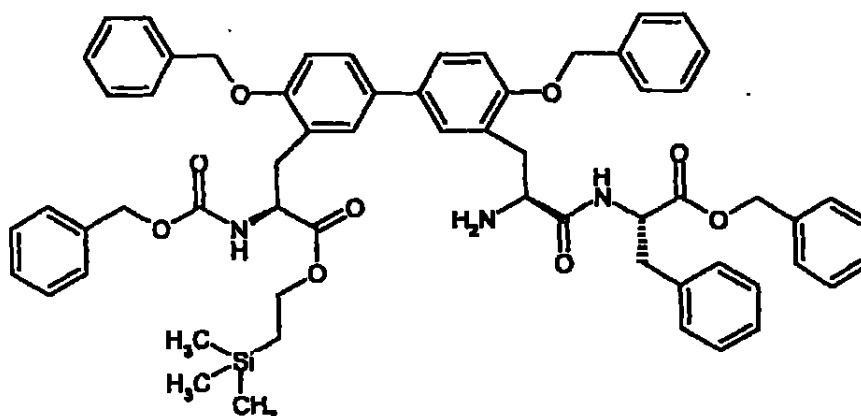
Ejemplo Nº	Estructura	Datos analíticos
43A		LC-MS (procedimiento 15): Rt = 3,39 min MS (EI): m/z = 1036 (M+H) ⁺
44A		LC-MS (procedimiento 15): Rt = 3,42 min MS (EI): m/z = 1036 (M+H) ⁺
45A		LC-MS (procedimiento 15): Rt = 3,38 min MS (EI): m/z = 1022 (M+H) ⁺

46A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 3,40 \text{ min}$ $MS \text{ (EI): } m/z = 1036 \text{ (M+H)}^+$
-----	--	---

Ejemplo 47A

2-(S)-Benciloxycarbonilamino-3-[3'-[2-[amino(3-amino-[1-(S)-benciloxi-1-oxo-2-fenil-etil]-3-oxopropil)]-4,4'-bis(benciloxi)-1,1'-bifenil-3-

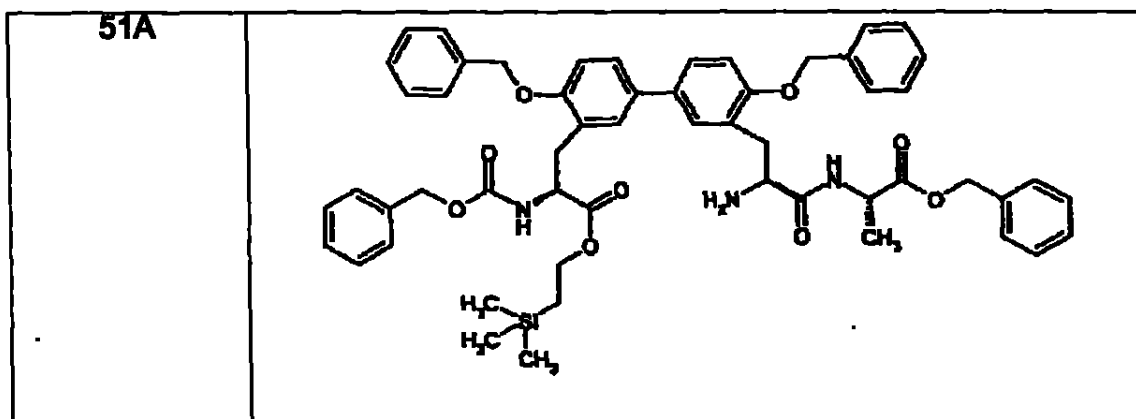
5 ilo]]propanoato de 2-(trimetilsilil)etilo



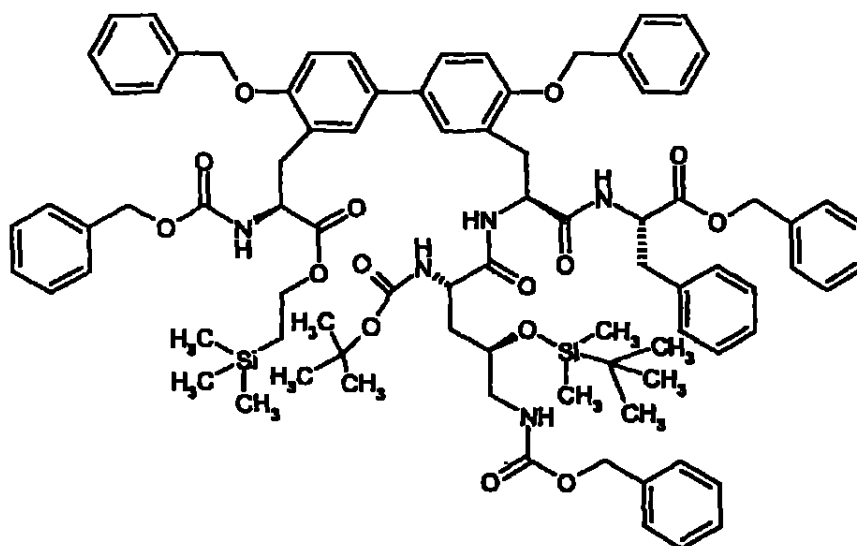
Se disuelven bajo argon 0,37 g (0,27 mmol) de 2-(S)-benciloxycarbonilamino-3-[3'-[2-[terc-butoxicarbonilamino(3-amino[1-(S)-benciloxi-1-oxo-2-fenil-etil]-3-oxopropil)]-4,4'-bis(benciloxi)-1,1'-bifenil-3-ilo]]propanoato de 2-(trimetilsilil)etilo (ejemplo 42A) en 10 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentra en evaporador rotativo y se seca a presión reducida. Se hace reaccionar el producto bruto sin más caracterización.

En analogía al ejemplo 47A se pueden preparar los ejemplos 48A y 51A que se indican en la siguiente tabla.

Ejemplo N°	Estructura
48A	
49A	
50A	

**Ejemplo 52A**

2-(S)-Benciloxicarbonilamino-3-[3']-2-[5-benciloxicarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-(terc-butildimetilsililoxi)-pentanoilamino(3-amino[1-(S)-benciloxi-1-oxo-2-fenil-etil]-3-oxopropil)-4,4'-bis(benciloxi)-1,1'-bifenil-3-ilo]]propanoato de 2-(trimetilsilil)etilo

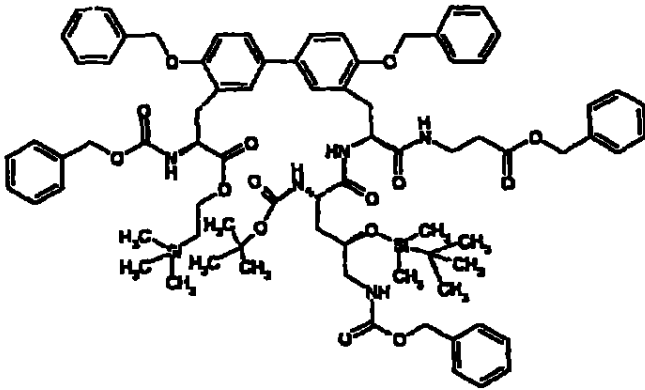


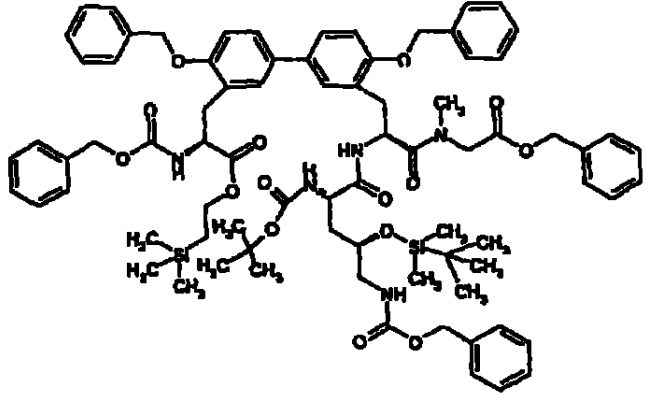
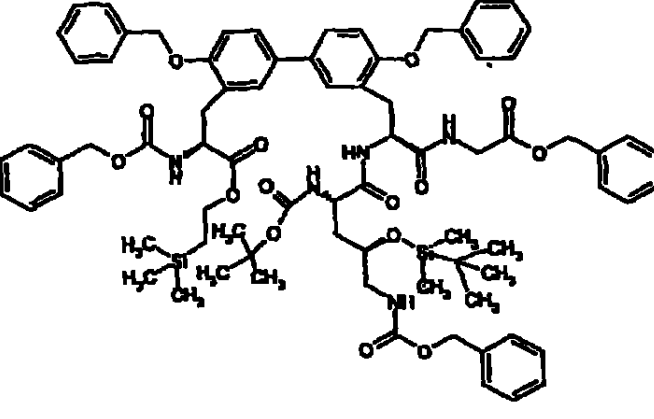
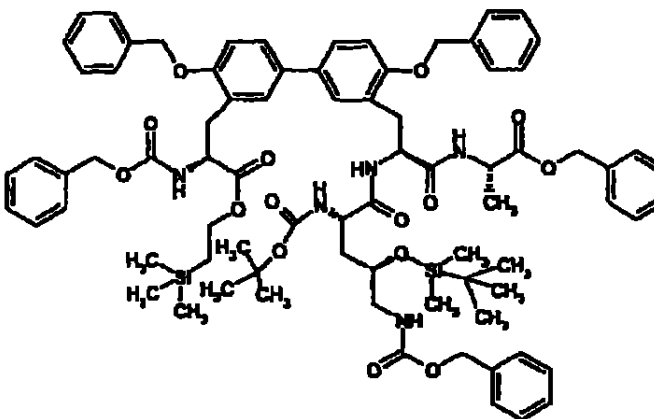
Se disuelven en argon 0,27 g (0,27 mmol) de 2-(S)-benciloxicarbonilamino-3-
10 [3'[2-[amino(3-amino[1-(S)-benciloxi-1-oxo-2-fenil-etil]-3-oxopropil)]-4,4'-

bis(benciloxi)-1,1'-bifenil-3-ilo]]propanoato de 2-(trimetilsilil)etilo (ejemplo 47A) y 0,16 g (0,32 mmol, 1,2 equivalentes) de ácido 5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-(terc-butil-dimetilsililo)-pentanoico en 5 ml de DMF exenta de agua. Se añade a esto a temperatura ambiente 0,13 g (0,34 mmol, 1,25 equivalentes) de HATU y 0,16 ml (0,12 g, 0,95 mmol, 3,5 equivalentes) de N,N-diisopropiletilamina. Se agita la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purifica directamente mediante HPLC de fase inversa preparativa y se hace reaccionar sin más caracterización.

10 Rendimiento: 0,288 g (71% del valor teórico).

En analogía al ejemplo 52A se pueden preparar los ejemplos 53A a 56A que se indican en la siguiente tabla.

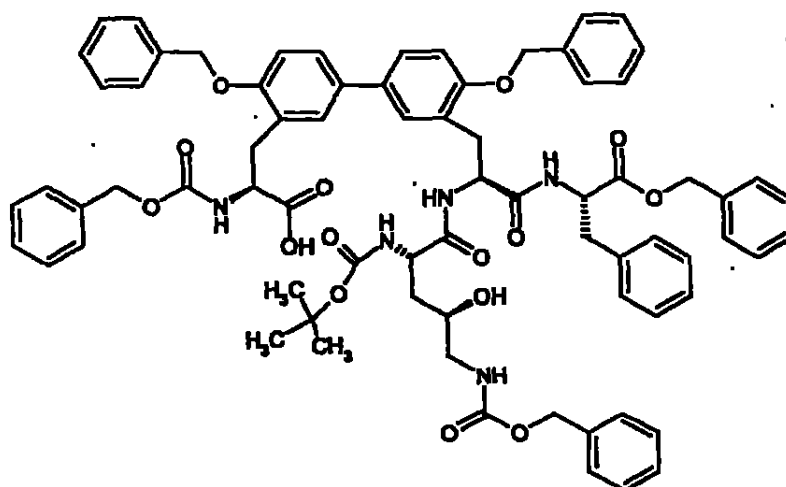
Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos
53A		LC-MS (procedimiento 15): Rt = 3,84 min MS (EI): m/z = 1415 (M+H) ⁺

54A		LC-MS (procedimiento 15): Rt = 3,92 min MS (EI): m/z = 1415 (M+H)⁺
55A		LC-MS (procedimiento 15): Rt = 3,97 min MS (EI): m/z = 1401 (M+H)⁺
56A		LC-MS (procedimiento 15): Rt = 2,98 min MS (EI): m/z = 1415 (M+H)⁺

Ejemplo 57A

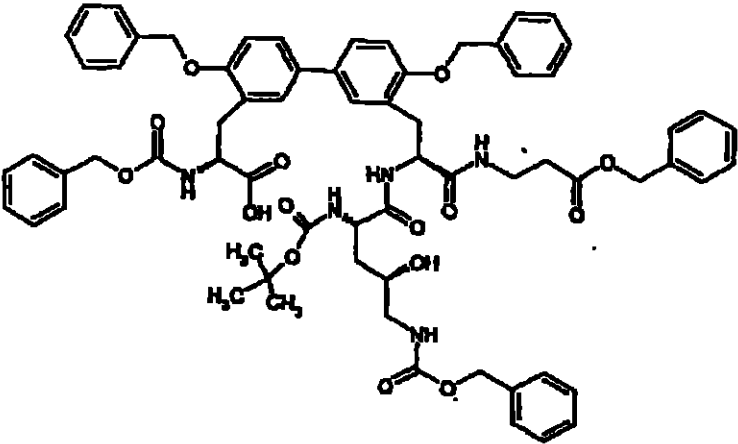
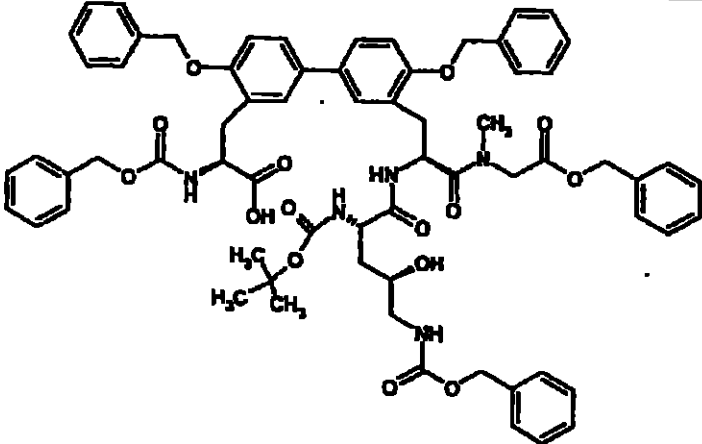
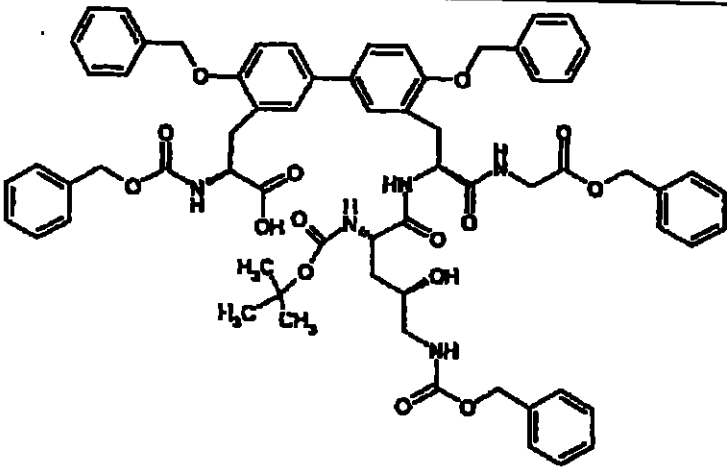
Ácido 2-(S)-bencilloxycarbonilamino-3-[3']-2-[5-bencilloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-(hidroxioxi)-pentanoilamino(3-amino-

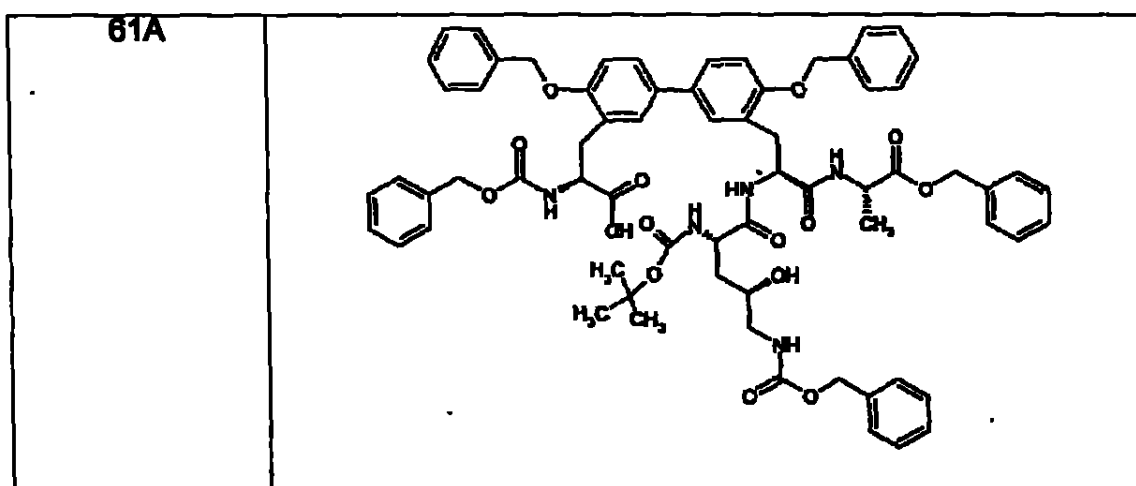
[1-(S)-benciloxi-1-oxo-2-fenil-etil]-3-oxopropil]-4,4'-bis(benciloxi)-1,1'-bifenil-3-il]]proplónico



A una solución de 0,29 g (0,19 mmol) de 2-(S)-benciloxycarbonilamino-3-[3'-2-
5 [5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-(terc-butildimetilsililoxi)-pentanoilamino(3-amino[1-(S)-benciloxi-1-oxo-2-fenil-etil]-3-oxopropil]-4,4'-bis(benciloxi)-1,1'-bifenil-3-ilo]]propanoato de 2-(trimetilsilil)etilo (ejemplo 52A) en 3 ml de DMF se añaden 1,2 ml de una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,2 mmol, 6,3 equivalentes). Después de 4
10 horas de agitación a temperatura ambiente se enfría la mezcla de reacción hasta 0° C y se adicionan 50 ml de agua. Tras adición de 50 ml de éster etílico del ácido acético y 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N se separan las fases. Se extrae la fase acuosa varias veces con éster etílico del ácido acético. Tras secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio se concentra a presión
15 reducida y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin más purificación.

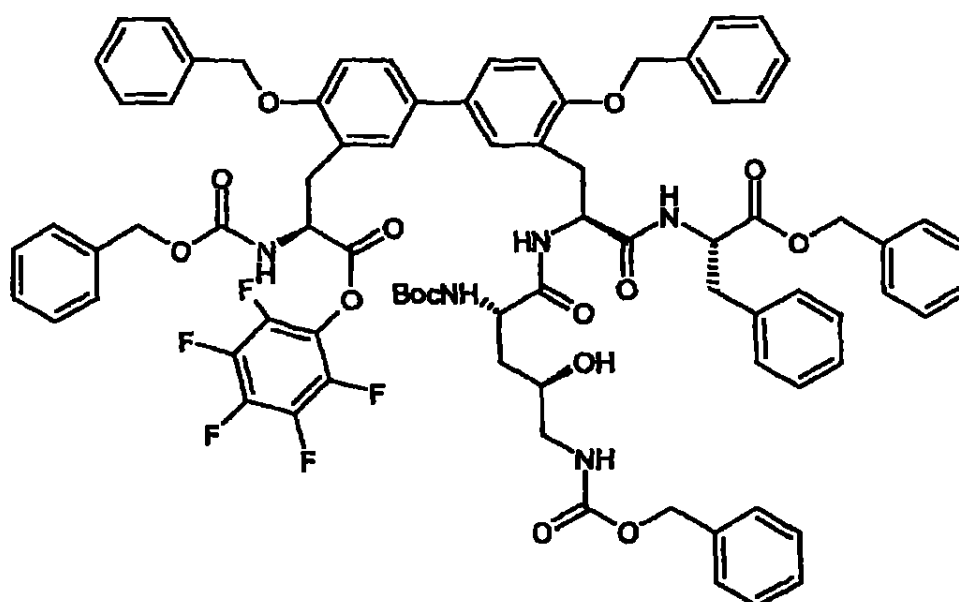
En analogía al ejemplo 57A se pueden preparar los ejemplos 58A a 61A que se indican en la siguiente tabla.

Ejemplo N°	Estructura
58A	 Chemical structure of compound 58A. It features a central biphenyl core with two 4-(benzyloxy)phenyl groups. The left phenyl ring is substituted with a side chain containing a benzyl ester, a hydroxyl group, and a tert-butyl ester. The right phenyl ring is substituted with a side chain containing a hydroxyl group, a tert-butyl ester, and a benzyl ester. The two side chains are linked via a central amide bond.
59A	 Chemical structure of compound 59A. It features a central biphenyl core with two 4-(benzyloxy)phenyl groups. The left phenyl ring is substituted with a side chain containing a benzyl ester, a hydroxyl group, and a tert-butyl ester. The right phenyl ring is substituted with a side chain containing a hydroxyl group, a tert-butyl ester, and a benzyl ester. The two side chains are linked via a central amide bond.
60A	 Chemical structure of compound 60A. It features a central biphenyl core with two 4-(benzyloxy)phenyl groups. The left phenyl ring is substituted with a side chain containing a benzyl ester, a hydroxyl group, and a tert-butyl ester. The right phenyl ring is substituted with a side chain containing a hydroxyl group, a tert-butyl ester, and a benzyl ester. The two side chains are linked via a central amide bond.



Ejemplo 62A

2-(S)-Benciloxycarbonilamino-3-[3'-2-[5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-4(R)-(hidroxilo)-pentanoilamino(3-amino-[1-(S)-benciloxi-1-oxo-2-fenil-etil]-3-oxopropil)]-4,4'-bis(benciloxi)-1,1'-bifenil-3-ilo]]propionato de pentafluorofenilo

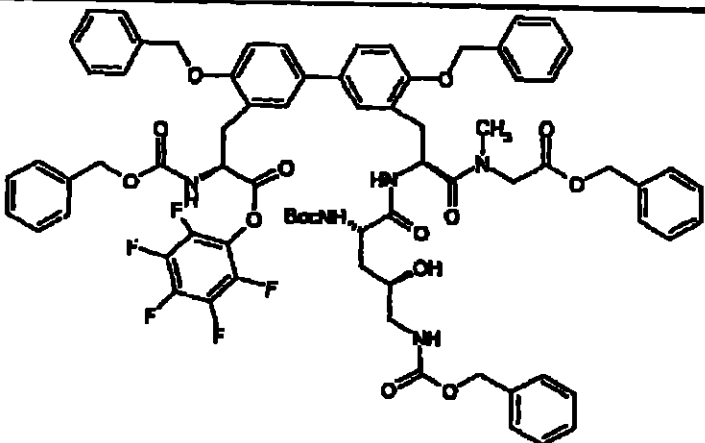
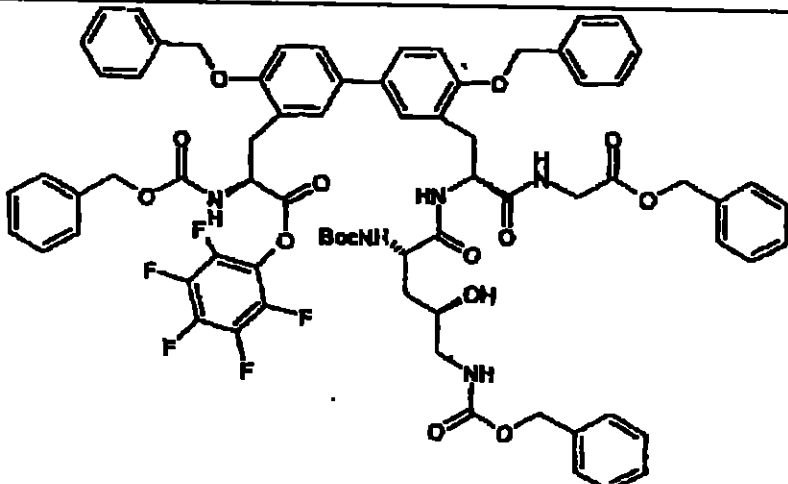
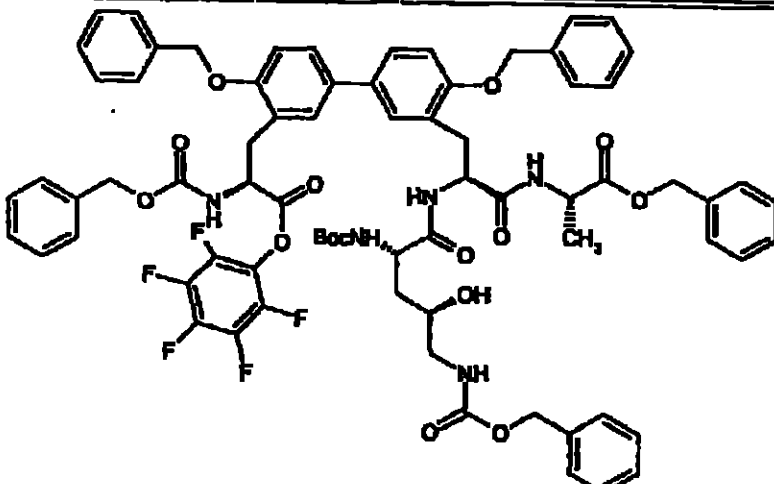


Se disponen 0,25 g (mezcla bruta, aproximadamente 0,19 mmol) de ácido 2-

- (S)-benciloxycarbonilamino-3-[3']-2-[5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-(hidroxioxi)-pentanollamino(3-amino-[1-(S)-benciloxi-1-oxo-2-fenil-etil]-3-oxopropil)]-4,4'-bis(benciloxi)-1,1'-bifenil-3-il]]propiónico (ejemplo 57A) en 4 ml de DCM y se adicionan 0,18 g (0,97 mmol, 5,0 equivalentes) de pentafluorofenol y 0,02 g (0,02 mmol, 0,1 equivalentes) de DMAP. Se enfría hasta -25° C y se aporta a esto 0,048 g (0,25 mmol, 1,3 equivalentes) de EDC. La mezcla se calienta lentamente durante la noche hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hace reaccionar sin más purificación.
- 10 En analogía al ejemplo 62A se pueden preparar los ejemplos 63A a 66A que se indican en la siguiente tabla.

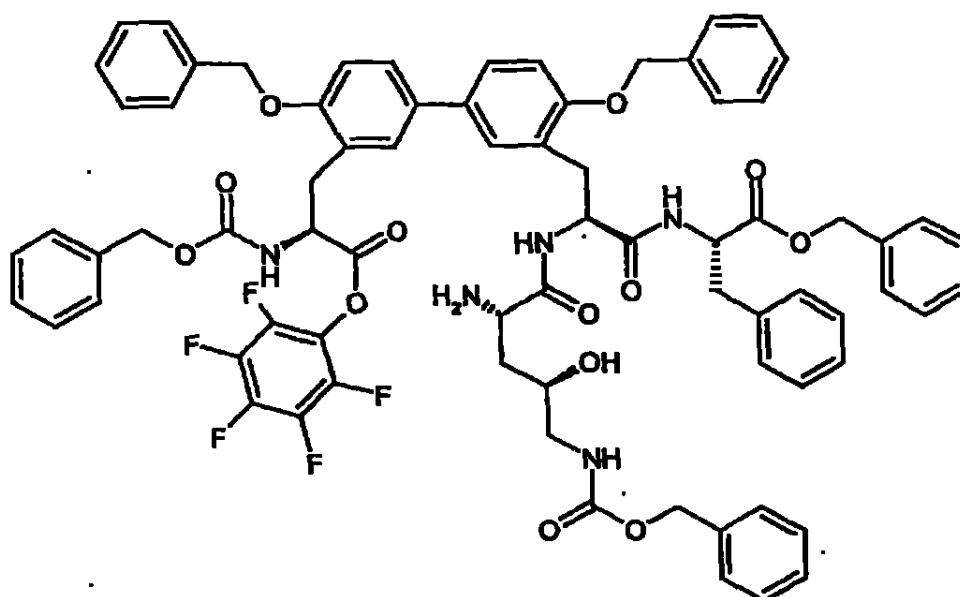
Ejemplo N°	Estructura
63A	

255

64A	 Chemical structure of compound 64A. It features a central biphenyl core with two benzyl ether groups at the 4 and 4' positions. The 2-position of the left phenyl ring is substituted with a (2,4,6-trifluorophenyl)acetate group. The 2-position of the right phenyl ring is substituted with a (2,4,6-trifluorophenyl)acetate group. The 1-position of the right phenyl ring is substituted with a (2,4,6-trifluorophenyl)acetate group. The 1-position of the left phenyl ring is substituted with a (2,4,6-trifluorophenyl)acetate group.
65A	 Chemical structure of compound 65A. It features a central biphenyl core with two benzyl ether groups at the 4 and 4' positions. The 2-position of the left phenyl ring is substituted with a (2,4,6-trifluorophenyl)acetate group. The 2-position of the right phenyl ring is substituted with a (2,4,6-trifluorophenyl)acetate group. The 1-position of the right phenyl ring is substituted with a (2,4,6-trifluorophenyl)acetate group. The 1-position of the left phenyl ring is substituted with a (2,4,6-trifluorophenyl)acetate group.
66A	 Chemical structure of compound 66A. It features a central biphenyl core with two benzyl ether groups at the 4 and 4' positions. The 2-position of the left phenyl ring is substituted with a (2,4,6-trifluorophenyl)acetate group. The 2-position of the right phenyl ring is substituted with a (2,4,6-trifluorophenyl)acetate group. The 1-position of the right phenyl ring is substituted with a (2,4,6-trifluorophenyl)acetate group. The 1-position of the left phenyl ring is substituted with a (2,4,6-trifluorophenyl)acetate group.

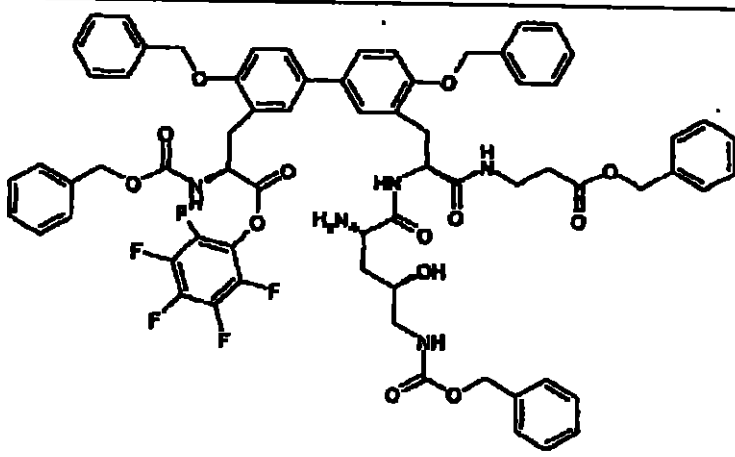
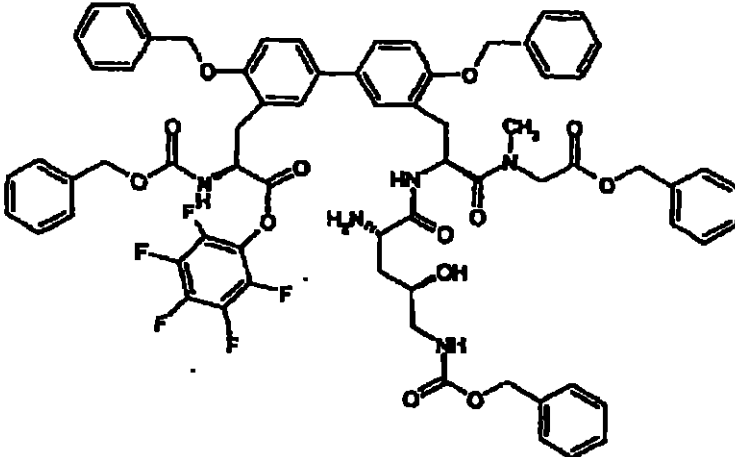
Ejemplo 67A

2-(S)-Benciloxycarbonilamino-3-[3']-2-[5-benciloxycarbonilamino-amino-4(R)-(hidroxioxi)-pentanoilamino(3-amino-[1-(S)-benciloxi-1-oxo-2-fenil-etil]-3-oxopropil)]-4,4'-bis(benciloxi)-1,1'-bifenil-3-ilo]]propionato de pentafluorofenilo

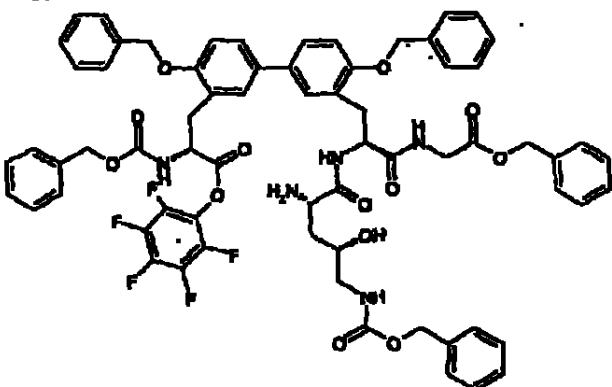
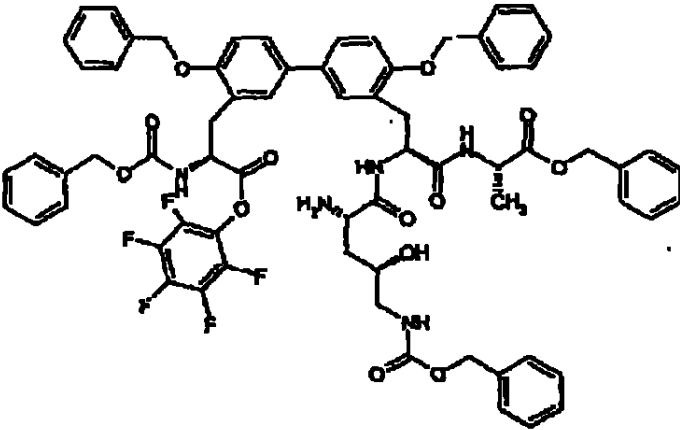


- Se disuelven 0,28 g (0,19 mmol) de 2-(S)-benciloxycarbonilamino-3-[3']-2-[5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-(hidroxioxi)-pentanoilamino(3-amino-[1-(S)-benciloxi-1-oxo-2-fenil-etil]-3-oxopropil)]-4,4'-bis(benciloxi)-1,1'-bifenil-3-ilo]]propionato de pentafluorofenilo (ejemplo 62A) a temperatura ambiente en 4 ml de una solución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M. Tras 3 horas a temperatura ambiente se concentra la solución de reacción a 30° C a presión reducida y se seca a alto vacío. Se hace reaccionar el producto bruto sin más purificación.
- En analogía al ejemplo 67A se pueden preparar los ejemplos 68A a 71A que se indican en la siguiente tabla.

5

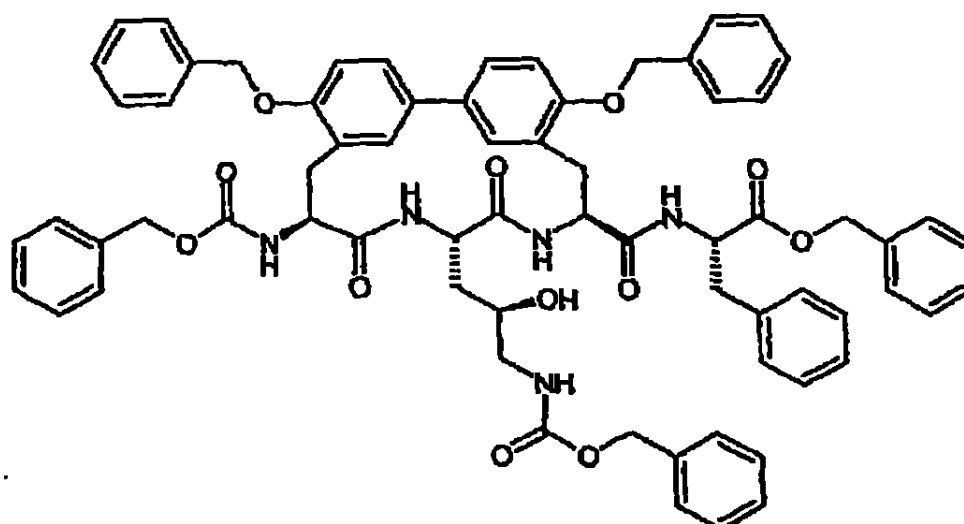
Ejemplo N°	Estructura
68A	 Chemical structure of compound 68A. It features a central biphenyl core. The left phenyl ring is substituted with a benzyl ether group and a side chain containing a benzyl ester, a fluorinated benzene ring, and a benzyl ester. The right phenyl ring is substituted with a benzyl ether group and a side chain containing a benzyl ester, a hydroxyl group, and a benzyl ester.
69A	 Chemical structure of compound 69A. It features a central biphenyl core. The left phenyl ring is substituted with a benzyl ether group and a side chain containing a benzyl ester, a fluorinated benzene ring, and a benzyl ester. The right phenyl ring is substituted with a benzyl ether group and a side chain containing a benzyl ester, a hydroxyl group, and a benzyl ester.

258

70A	
71A	

Ejemplo 72A

N-(((8S,11S,14S)-5,17-bis(benciloxi)-14-((benciloxi)carbonyl]amino)-11((2R)-3-(((benciloxi)carbonyl]amino)-2-hidroxipropil)-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonyl)-L-fenilalaninato de bencilo



Se disuelven 0,26 g (0,19 mmol) de 2-(S)-benciloxycarbonilamino-3-[3']-2-[5-benciloxycarbonilamino-amino-4(R)-(hidroxioxi)-pentanollamino(3-amino-[1-(S)-benciloxi-1-oxo-2-fenil-etil]-3-oxopropil)]-4,4'-bis(benciloxi)-1,1'-bifenil-3-ilo]]propionato de pentafluorofenilo (ejemplo 67A) en 200 ml de cloroformo y se gotean a temperatura ambiente en el intervalo de 4 horas a una solución de 2000 ml de cloroformo y solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada. Tras finalizar la adición se agita durante 1 hora. A continuación se separan las fases. Se lava dos veces la fase acuosa con 500 ml de DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 2000 ml ácido clorhídrico acuoso 0,1 M, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se suspende el residuo en 15 ml de acetonitrilo:metanol (2:1) y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separa el sólido no disuelto por filtración y se seca a presión reducida. Para mayor purificación se hierve el sólido durante 15 minutos en metanol. Se filtra de nuevo, se seca a presión reducida y se obtiene de esta forma el producto.

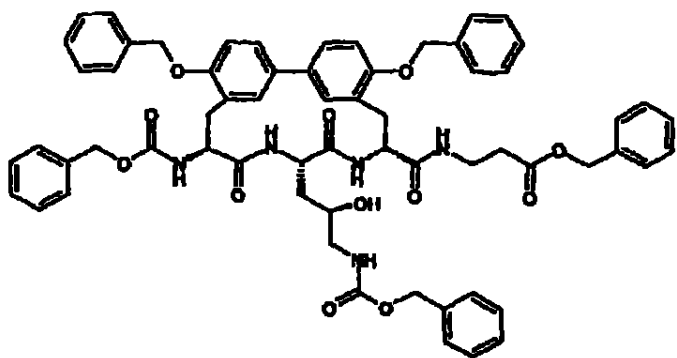
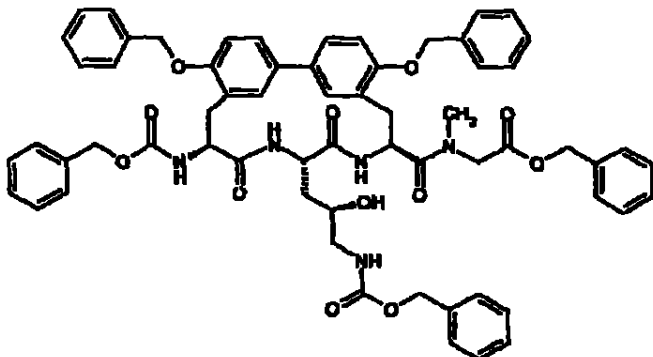
Rendimiento: 0,022 g (10% del valor teórico)

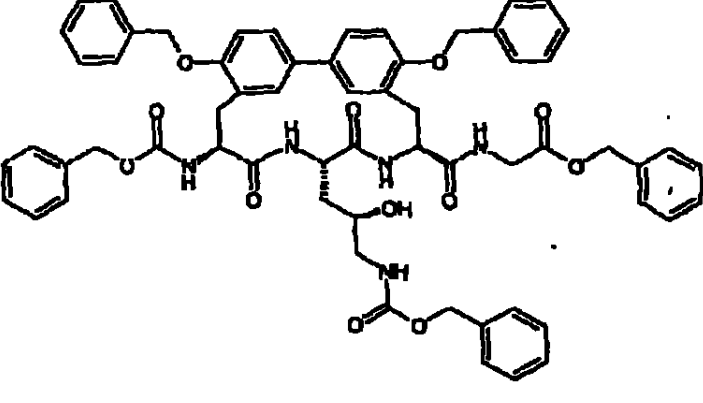
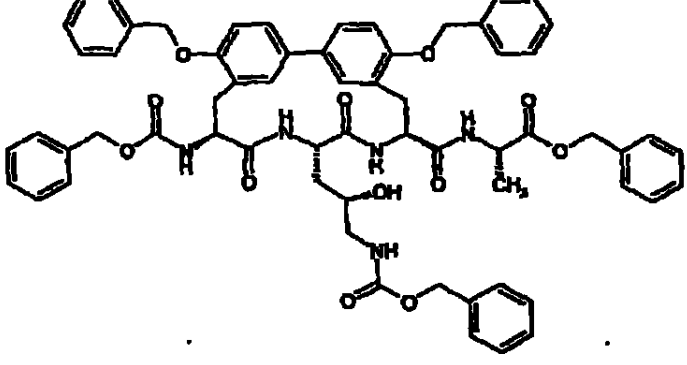
LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 3,13$ min

MS (EI): $m/z = 1158$ (M+H)⁺

En analogía al ejemplo 72A se pueden preparar los ejemplos 73A a 76A que se indican en la siguiente tabla.

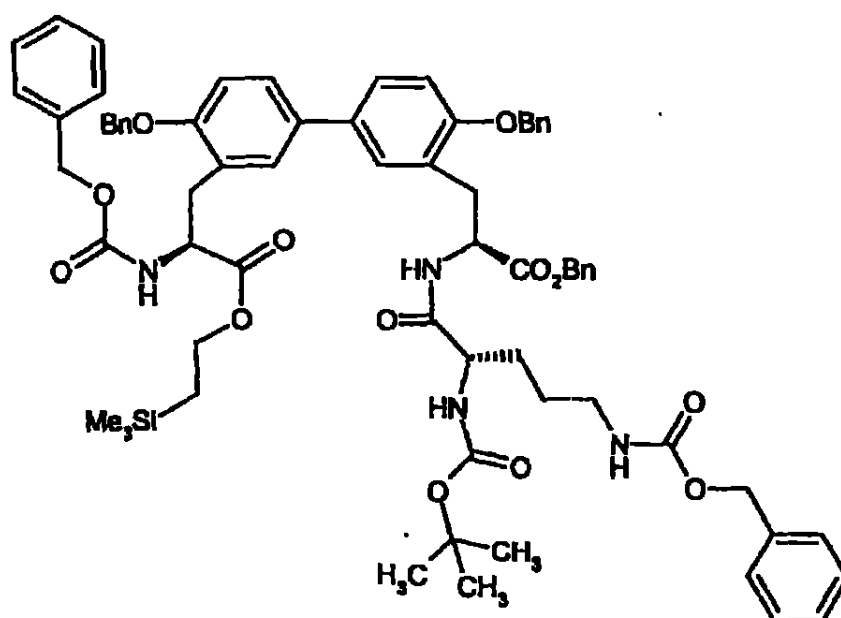
5

Ejemplo Nº	Estructura	Datos analíticos
73A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 2,97$ min MS (EI): $m/z = 1082$ (M+H) ⁺
74A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 3,00$ min MS (EI): $m/z = 1082$ (M+H) ⁺

75A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 2,94 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1068 \text{ (M+H)}^+$
76A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 2,95 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1083 \text{ (M+H)}^+$

Ejemplo 77A

Éster bencílico del ácido 2-(S)-[S-bencilloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-pentanoil-amina]-3-{4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxycarbonilamino-2-(2-trimetil-silil-etoxi-carbonil)etil]-bifenil-3-Il)-proplónico



La preparación tiene lugar de forma análoga al ejemplo 61A a partir de 0,47 g (0,51 mmol) del compuesto del ejemplo 15A y 0,19 (0,51 mmol) de N_α -Boc- N_ϵ -Z-L-ornitina con 0,19 g (0,51 mmol) de HATU y 0,35 ml (1,65 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 5,55 ml de DMF seca.

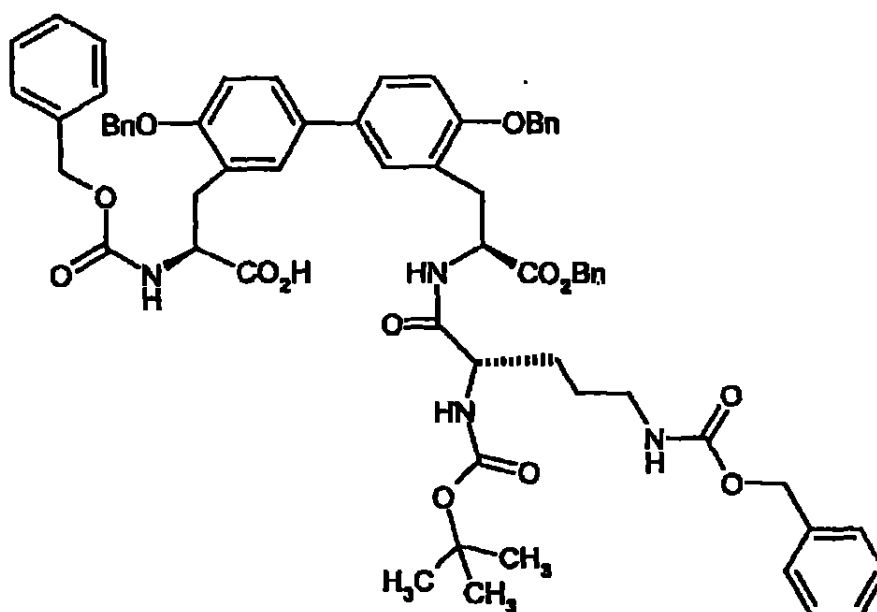
Rendimiento: 0,58 g (92% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 18): $R_t = 3,46$ min

MS: $m/z = 1212$ ($M+H$)⁺

10 Ejemplo 78A

Ácido 2-(S)-benciloxycarbonilamino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-bencilloxi-carbonil-2-(5-benciloxycarbonilamino)-2(S)-terc-butoxicarbonilaminopentanollamino)-etil]-bifenil-3-il]-proplónico



La preparación tiene lugar de forma análoga al ejemplo 17A a partir de 0,82 g (0,68 mmol) del compuesto del ejemplo 77A con 2 equivalentes (1,3 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) en 30 ml de DMF seca.

5 Rendimiento: 722 mg (94% del valor teórico)

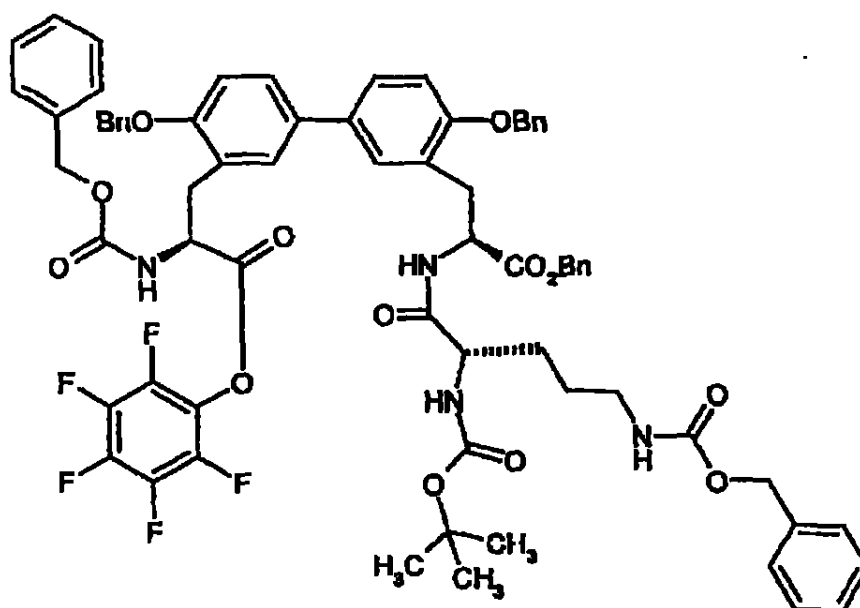
LC-MS (procedimiento 20): $R_t = 1,62$ min

MS: $m/z = 1112$ (M+H)⁺

Ejemplo 79A

- 10 **Éster bencílico del ácido 2-(S)-[5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-pentanollamino)-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxycarbonilamino-2-pentafluorofeniloxycarboniletido)-bifenil-3-Il]-propiónico**

264



La preparación tiene lugar de forma análoga al ejemplo 18A (procedimiento A) a partir de 422 mg (0,38 mmol) del compuesto del ejemplo 78A y 349 mg (1,9 mmol) de pentafluorofenol con 80 mg (0,42 mmol) de EDCI y 4,63 mg (0,04 mmol) de DMAP en 4 ml de diclorometano.

Rendimiento: 502 mg (95% del valor teórico)

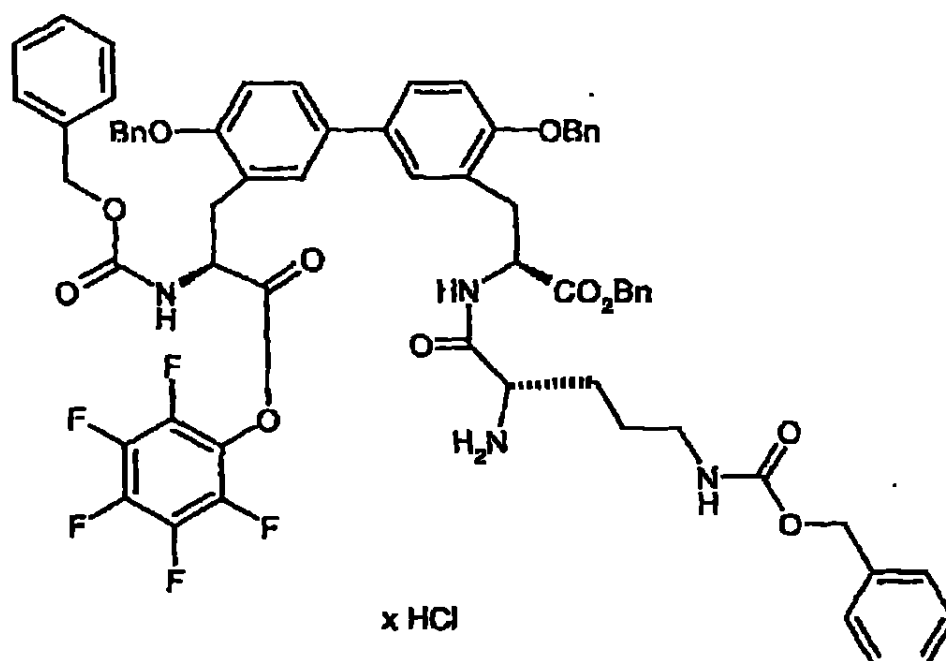
LC-MS (procedimiento 20): $R_t = 3,13$ min

MS: $m/z = 1278$ ($M+H$)⁺

10 Ejemplo 80A

Clorhidrato del éster bencílico del ácido 2-(S)-(5-benciloxycarbonilamino-2(S)-amino-pentanoilamino)-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2-(S)-benciloxycarbonilamino-2-pentafluorofeniloxycarboniletilo)-bifenil-3-il]-propiónico

265



Se adicionan 215 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 79A en un baño de hielo bajo agitación con 5 ml de solución de dioxano / ácido clorhídrico 4 M. Se deja agitar una hora y se evapora todo a presión reducida hasta peso

5 constante.

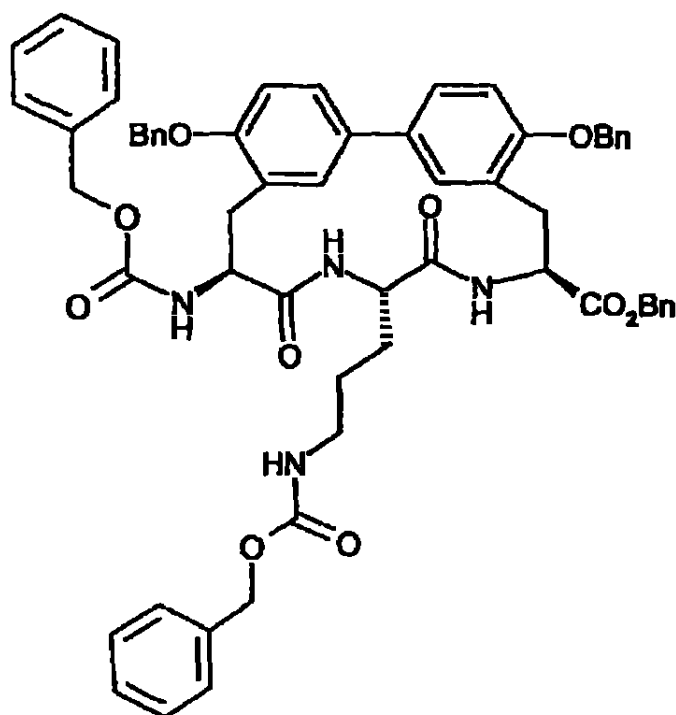
Rendimiento: 200 mg (92% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 20): $R_t = 4,25$ min

MS: $m/z = 1178$ ($M+H$)⁺

10 **Ejemplo 81A**

Éster bencílico del ácido 5,17-bis-benciloxi-14(S)-benciloxycarbonil-amino-11(S)-(3-benciloxi-carbonilamino-propil)-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.12,6]-henicosa-1(19),2,4,6(21),16(29),17-hexaen-8(S)-carboxílico



Se disponen 1,35 g (0,91 mmol) del compuesto del ejemplo 80A en 3 l de cloroformo y se agita vigorosamente en el periodo de 20 minutos a temperatura ambiente con 2,54 ml (18,2 mmol) de trietilamina en 50 ml de cloroformo. Se
 5 deja agitar durante la noche y se evapora todo a presión reducida hasta sequedad. El residuo se agita con 5 ml de acetonitrilo, se filtra y se seca el residuo hasta peso constante.

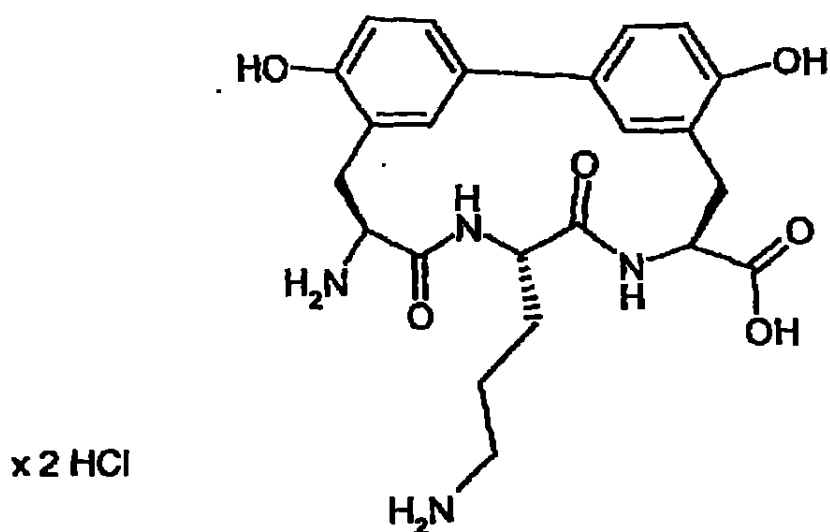
Rendimiento: 890 mg (93% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 20): $R_t = 5,10$ min

10 MS: $m/z = 994$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 82A

Diclorhidrato del ácido (8S,11S,14S)-14-amino-11-(3-aminopropil)-5,17,dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-

1(20),2(21),3,5,6,18-hexaen-8-carboxílico

Se suspenden 50 mg (0,05 mmol) del compuesto del ejemplo 81A en 50 ml de ácido acético / agua / etanol (4/1/1), se adicionan 30 mg de catalizador de Pd/C (al 10%) y se hidrogena a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras separar por filtración el catalizador se evapora sobre tierra de diatomeas y el filtrado se lleva hasta sequedad a presión reducida y se adiciona con agitación 2,5 ml de ácido clorhídrico 0,1 N. Se evapora a presión reducida hasta sequedad y se seca hasta peso constante.

10 Rendimiento: 17 mg (63% del valor teórico)

DC (metanol / diclorometano / amoniaco al 25% = 5 / 3 / 2): $R_f = 0,6$

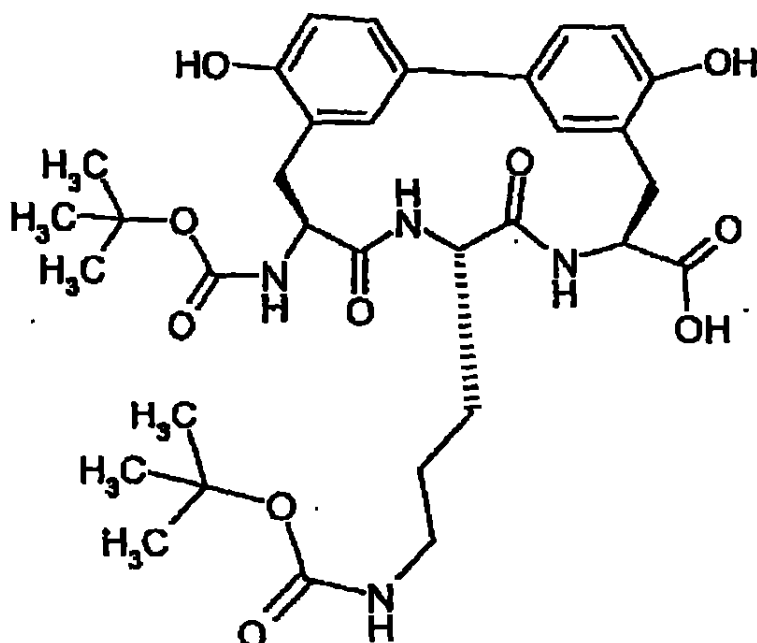
LC-MS (procedimiento 9): $R_t = 0,28$ min

MS: $m/z = 457$ (M+H)⁺

15 **Ejemplo 83A**

Ácido (8S,11S,14S)-14-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-11-[3-[(terc-butoxicarbonil)-amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-

diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico



Se disuelven 225 mg (0,42 mmol) del compuesto del ejemplo 82A en 2,25 ml
 5 de agua y 2,25 ml de lejía de soda 1 N, se enfría en baño de hielo y se adiciona
 con agitación 278 mg (1,27 mmol) de bicarbonato de di-terc-butilo. Se calienta
 tras la adición hasta 30° C y se deja reaccionar durante la noche a temperatura
 ambiente. Se acidifica con ácido clorhídrico 0,1 N hasta aproximadamente pH =
 5 y se evapora todo cuidadosamente a presión reducida a temperatura
 10 ambiente hasta sequedad. El residuo se agita con éter dietílico, se filtra y se
 seca hasta peso constante.

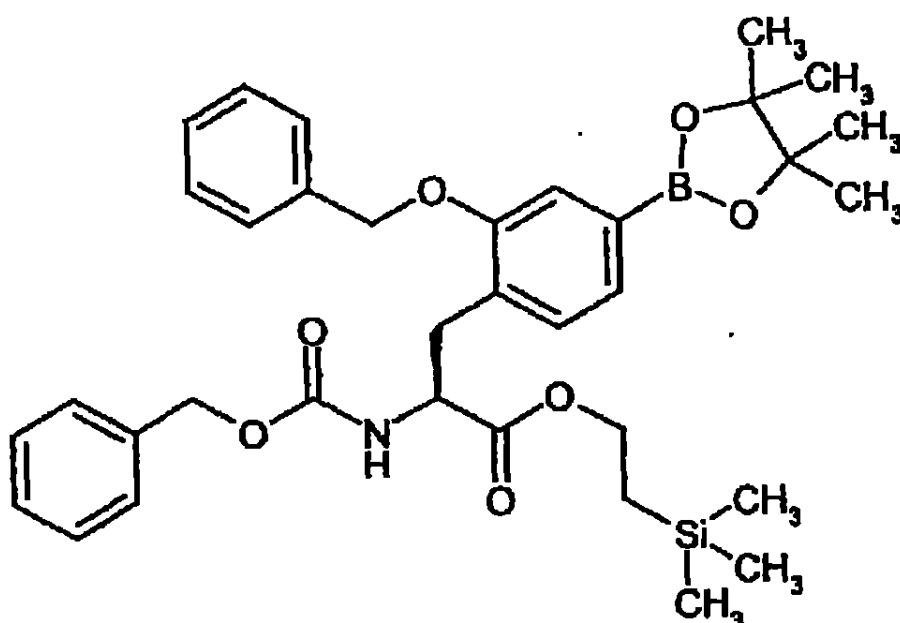
Rendimiento: 259 mg (93% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 10): $R_t = 1,96$ min

MS: $m/z = 656$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 84A

2-(Benciloxi)-N-[(benciloxi)carbonil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-L-fenilalaninato de 2-(trimetilsilil)etilo



- 5 Se agregan 0,924 g (3,64 mmol, 1,15 equivalentes), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 0,932 g (9,50 mmol, 3 equivalentes) de acetato de potasio y 0,116 g (0,160 mmol, 0,05 equivalentes) de cloruro de bis-(difenilfosfino)ferrocenpaladio (II) a temperatura ambiente a una solución desgasificada de 2,00 g (3,17 mmol) de éster (2-trimetil-silil)-etílico del ácido
- 10 2(S)-benciloxicarbonilamino-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-propiónico (ejemplo 11A) en 20 ml de DMF. Se agita la mezcla durante 6 horas a 80° C. Se recoge en agua y éster etílico del ácido acético, se separan las fases y se lava la fase acuosa varias veces con éster etílico del ácido acético. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida.
- 15 Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice

(ciclohexano / éster etílico del ácido acético 10:1).

Rendimiento: 1,12 g (56% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 22): $R_t = 4,50$ min

MS (EI): $m/z = 632$ (M+H)⁺

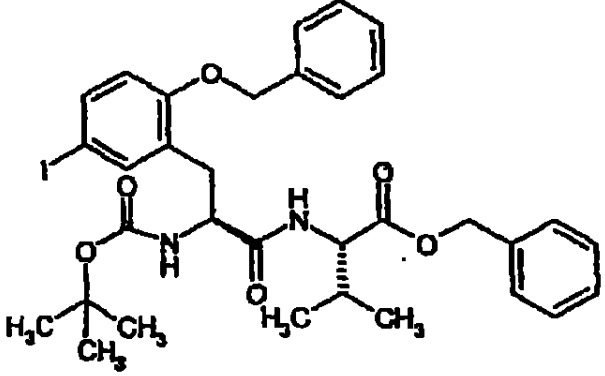
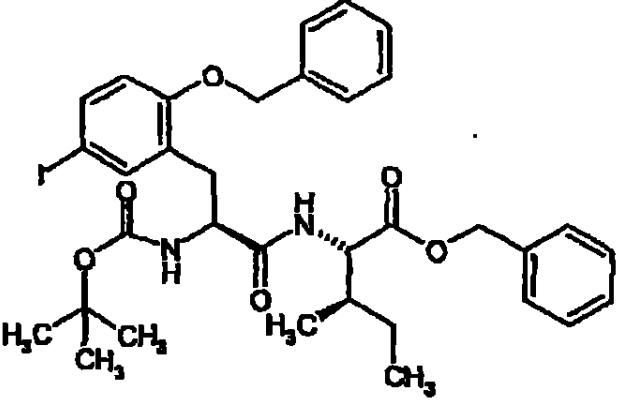
- 5 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,92$ (dd, 2H), 1,31 (s, 12H), 2,95 – 3,95 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,55 (11 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,53 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,15 – 7,47 (m, 10H), 7,58 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H).

En analogía al ejemplo 37A se pueden preparar los ejemplos 85A a 87A

- 10 que se indican en la siguiente tabla.

Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos
85A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 3,12$ min MS (EI): $m/z = 701$ (M+H) ⁺

271

86A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 3,08 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 687$ (M+H) ⁺
87A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 3,14 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 701$ (M+H) ⁺

En analogía al ejemplo 42A se pueden preparar los ejemplos 88A a 90A que se indican en la siguiente tabla.

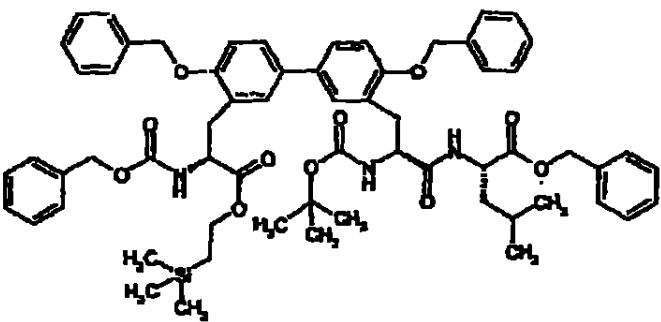
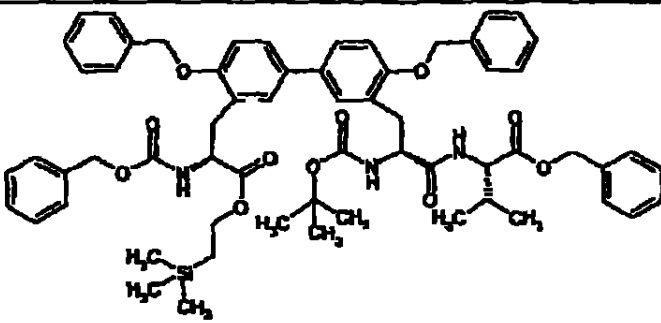
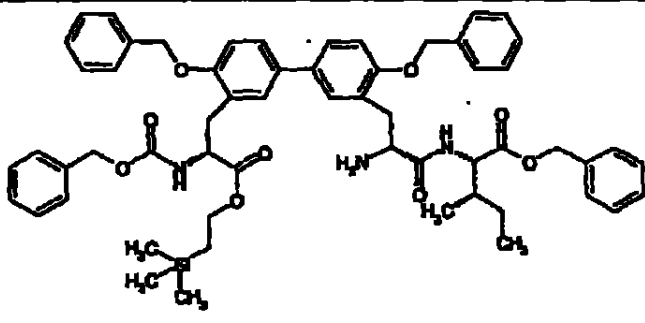
Ejemplo Nº	Estructura	Datos analíticos
---------------	------------	------------------

88A		LC-MS (procedimiento 16): $R_t = 2,59 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1078 (M+H)^+$
89A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 3,49 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1064 (M+H)^+$
90A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 3,55 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1078 (M+H)^+$

En analogía al ejemplo 47A se pueden preparar los ejemplos 91A a 93A que se indican en la siguiente tabla.

5

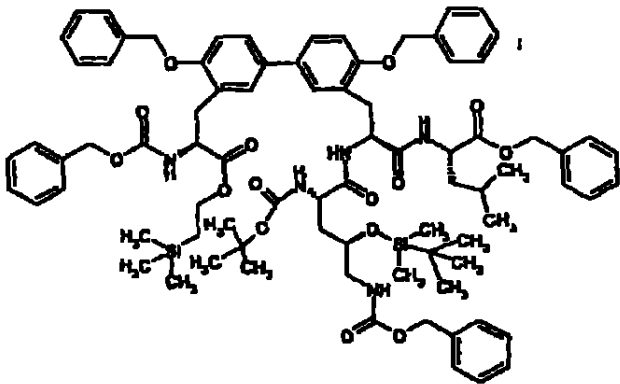
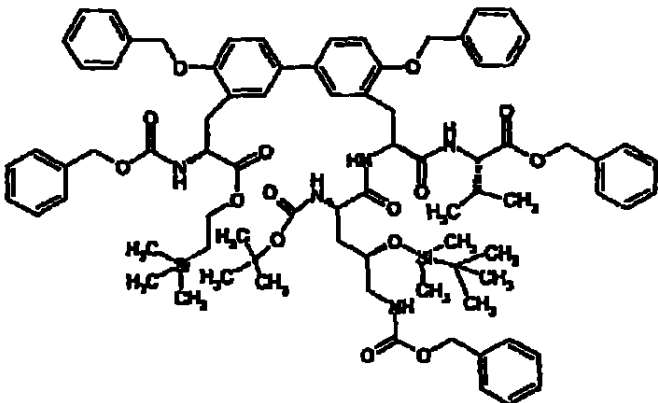
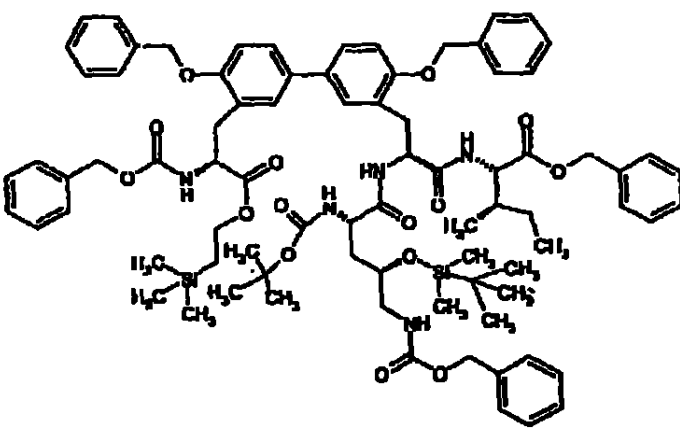
Ejemplo Nº	Estructura	Datos analíticos
---------------	------------	---------------------

91A		LC-MS (procedimiento 16): $R_t = 3,59 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 701 (M+H)^+$
91A		—
93A		—

En analogía al ejemplo 52A se pueden preparar los ejemplos 94A a 96A que se indican en la siguiente tabla.

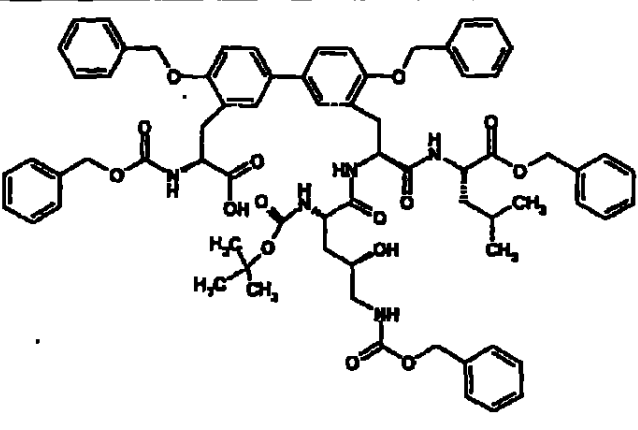
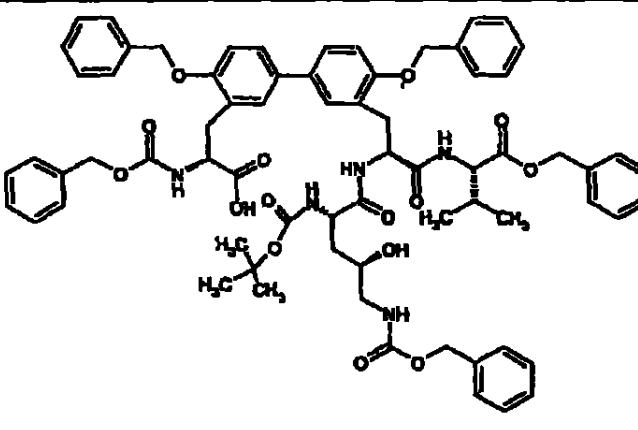
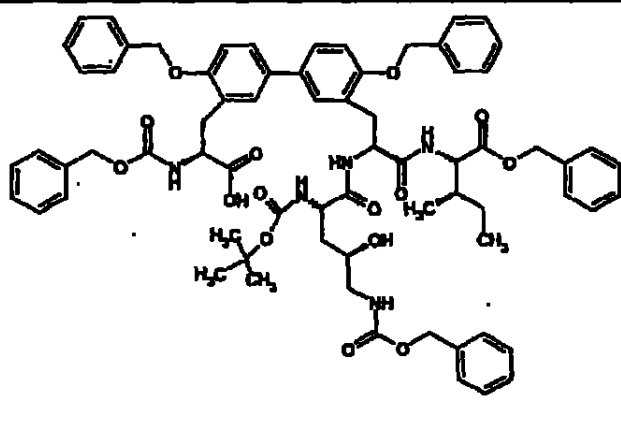
5

Ejemplo Nº	Estructura	Datos analíticos
---------------	------------	---------------------

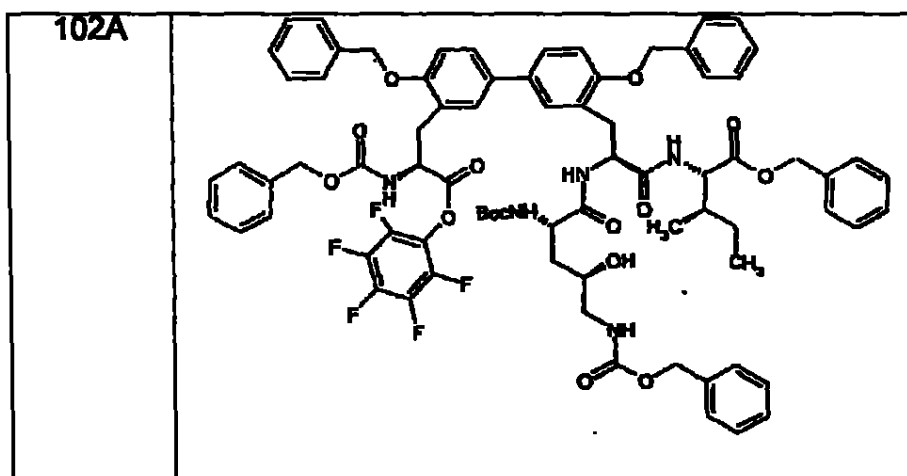
94A		LC-MS (procedimiento 16): $R_t = 3,40 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1457 (M+H)^+$
95A		LC-MS (procedimiento 16): $R_t = 3,17 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1442 (M+H)^+$
96A		LC-MS (procedimiento 16): $R_t = 3,33 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1457 (M+H)^+$

En analogía al ejemplo 57A se pueden preparar los ejemplos 97A a 99A que se indican en la siguiente tabla.

275

Ejemplo N°	Estructura
97A	
98A	
99A	

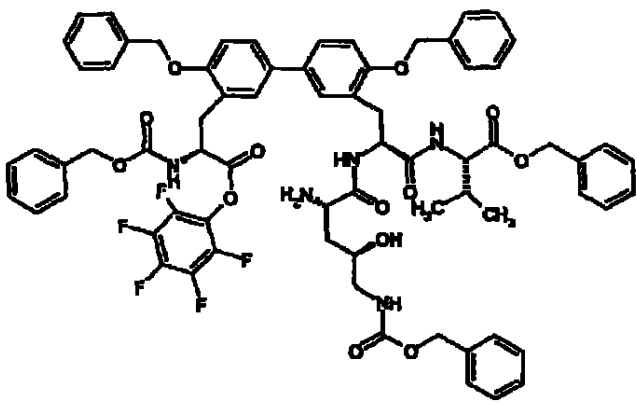
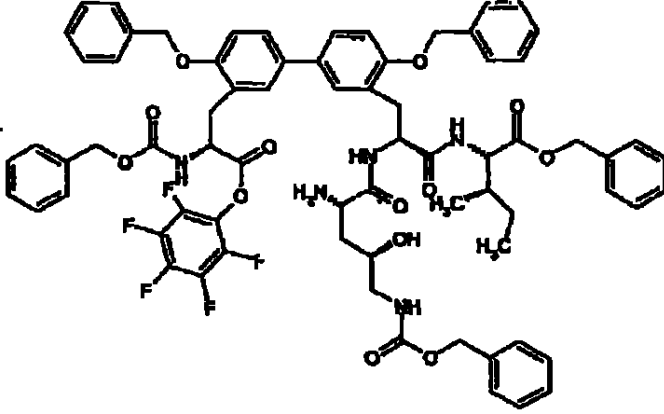
En analogía al ejemplo 62A se pueden preparar los ejemplos 100A a



En analogía al ejemplo 67A se pueden preparar los ejemplos 103A a 105A que se indican en la siguiente tabla.

Ejemplo Nº	Estructura
103A	

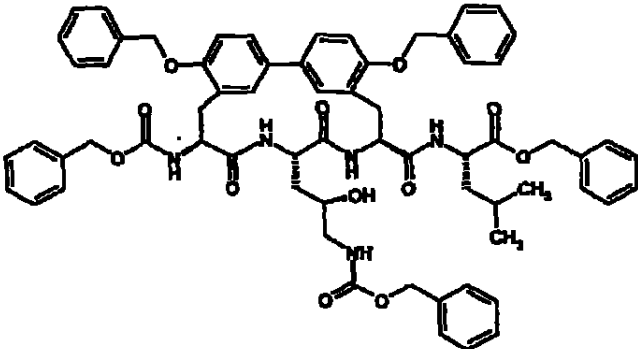
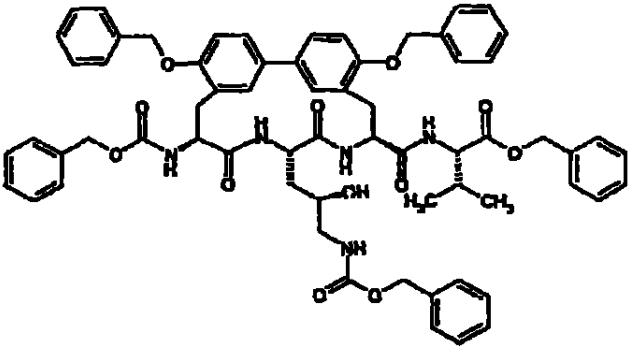
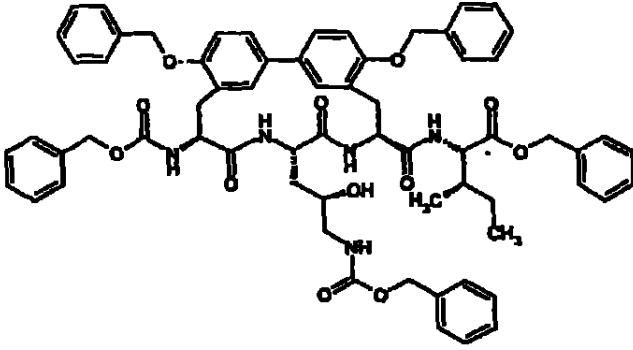
278

104A	
105A	

En analogía al ejemplo 72A se pueden preparar los ejemplos 106A a 108A que se indican en la siguiente tabla.

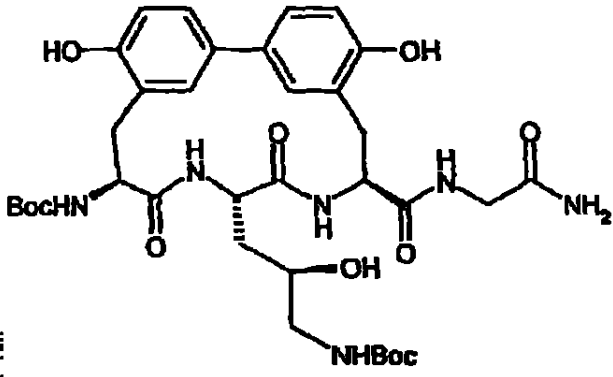
Ejemplo Nº	Estructura	Datos analíticos
---------------	------------	------------------

279

106A		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 3,10 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1124 (M+H)^+$
107A		LC-MS (procedimiento 24): $R_t = 3,31 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1110 (M+H)^+$
108A		LC-MS (procedimiento 16): $R_t = 3,32 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 1124 (M+H)^+$

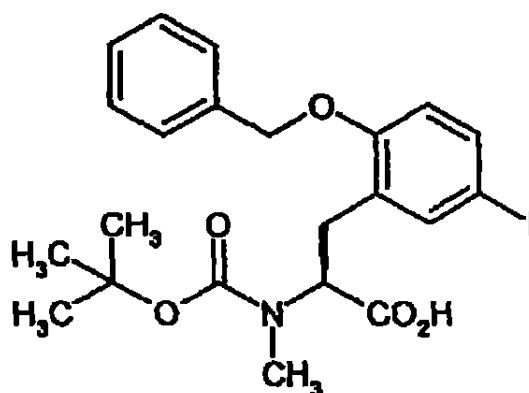
En analogía al ejemplo 24A se pueden preparar el ejemplo 109A que se indica en la siguiente tabla.

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
---------	------------	------------------

Nº		
109A		LC-MS (procedimiento 24): $R_t = 1,94 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 729$ $(M+H)^+$

Ejemplo 110A

2-(Benciloxi)-N-(terc-butoxicarbonil)-yodo-N-metil-L-fenilalanina



- 5 Se disuelven bajo atmósfera de argón 500 mg (1 mmol) del compuesto del ejemplo 6A en 20 ml de THF, se adicionan 90,5 mg (3,02 mmol) de hidruro de sodio y 0,51 ml (1141,6 mg, 8,04 mmol) de yoduro de metilo (al 80%) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se diluye con 25 ml de éster etílico del ácido acético y 25 ml de agua y se ajusta a pH = 9 con ácido clorhídrico 0,1
- 10 N. Se concentra a presión reducida hasta un pequeño volumen. Se adiciona 10 ml de éster etílico del ácido acético y 10 ml de agua, se agita todo de forma

231

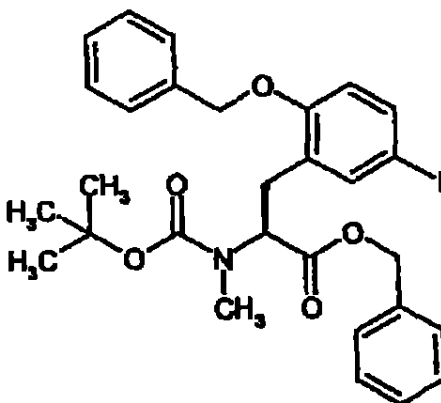
vigorosa y se separa la fase orgánica. Tras secado con sulfato de sodio y concentración a presión reducida se obtienen 140 mg del producto (19% del valor teórico). Se acidifica la fase acuosa (pH = 3) y se extrae tres veces con 20 ml de éster etílico del ácido acético. Tras concentración a presión reducida y
5 secado a presión reducida se obtiene 351 mg de producto (68% del valor teórico).

LC-MS (procedimiento 17): $R_t = 3,9$ min

MS (EI): $m/z = 511$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 111A

2-(Bencilloxi)-N-terc-butoxicarbonil)-5-yodo-N-metil-L-fenilalaninato de bencilo



La preparación tiene lugar de forma análoga al ejemplo 7A a partir de 350 mg
15 (0,68 mmol) del compuesto del ejemplo 110A, 8,29 mg (0,07 mmol) de DMAP, 148 mg (1,37 mmol) de alcohol bencillico y 157,46 mg (0,82 mmol) de EDC en 3 ml de acetonitrilo.

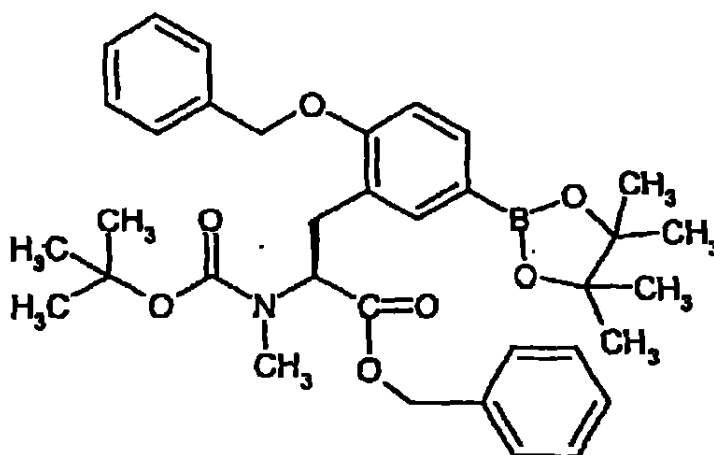
Rendimiento: 382 mg (93% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 17): $R_t = 4,8$ min

MS (EI): $m/z = 601$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 112A

2-(Benciloxi)-N-(terc-butoxicarbonil)-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-L-fenilalaninato de bencilo



De forma análoga al ejemplo 8A se disponen 380 mg (0,63 mmol) del compuesto del ejemplo 111A en un matraz calentado en 4 ml de DMF y se adicionan con agitación a temperatura ambiente 184,5 mg (0,73 mmol) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 186 mg (1,9 mmol) de acetato de potasio y 23,15 mg (0,03 mmol) de cloruro de bis(difenilfosfino)-ferrocen-paladio(II). Se deja reaccionar 4 horas a 80° C. Tras el procesamiento y cromatografía (gel de sílice 60, eluyente: ciclohexano / éster etílico del ácido acético = 4/1) se obtiene el producto.

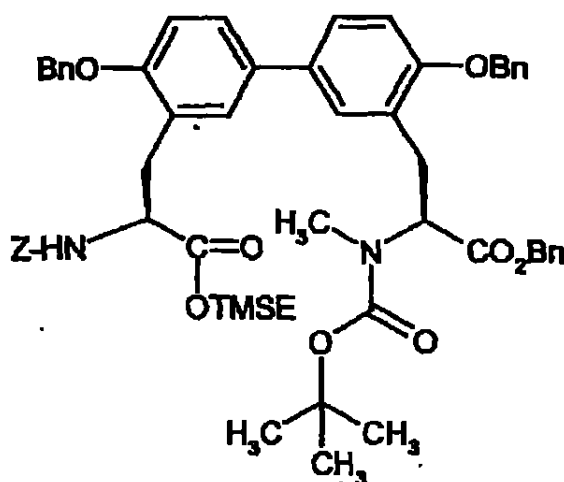
15 Rendimiento: 196 mg

LC-MS (procedimiento 17): $R_t = 4,9$ min

MS(EI): $m/z = 601$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 113A

Éster 2-(trimetilsilil)etílico del ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxi-carbonil-(2-terc-butoxicarbonil-2-metil)amino-etil)-bifenil-3-il]-propiónico



5

La preparación tiene lugar de forma análoga al ejemplo 12A (procedimiento B) a partir de 190 mg (0,32 mmol) del compuesto del ejemplo 112A, 199,5 mg (0,32 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 195,5 mg (0,63 mmol) de carbonato de cesio y 23,15 mg (0,03 mmol) de cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) en 1,5 ml de DMF en atmósfera de argón.

Rendimiento: 212 mg (66% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 25): $R_t = 4,86$ min

MS(EI): $m/z = 978$ ($M+H$)⁺

15 **Ejemplo 114A**

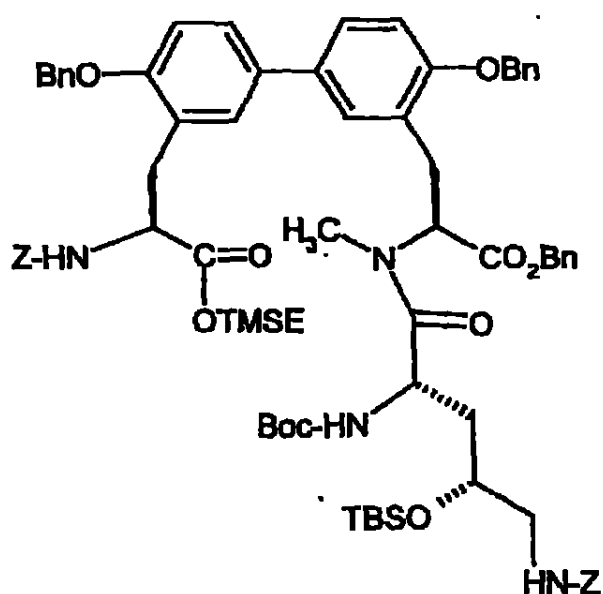
Clorhidrato del éster 2-(trimetilsilil)etílico del ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxi-carbonil-2-metilaminoetil-bifenil-3-il)-propiónico



MS(EI): $m/z = 878$ ($M+H$)⁺

10 Éster bencílico del ácido 2(S)-{metil-[5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-4(R)-{terc-butildimetilsililo]-pentanol]amino}-3-{4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxycarbonilamino-2-(2-trimetilsililetoxicarbonil)etil]-bifenil-3-Il}propiónico

285



La preparación tiene lugar de forma análoga al ejemplo 16A a partir de 922 mg (1,01 mmol) del compuesto del ejemplo 114A, 0,5 g (1,01 mmol) del compuesto del ejemplo 14A, 421 mg (1,11 mmol) de HATU y 0,7 ml (518 mg, 3,27 mmol) de DIPEA en 4,2 ml de DMF.

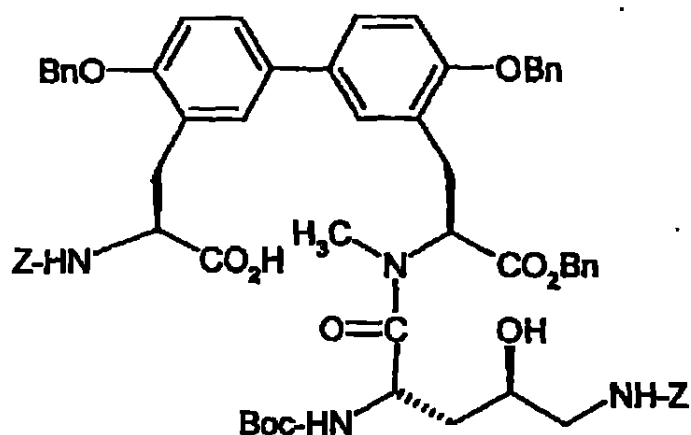
Rendimiento: 703 mg (51% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 16): $R_t = 3,17$ min

MS(EI): $m/z = 1356$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 116A

Ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-{4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-bencilloxi-carbonil-2-{metil-(5-benciloxycarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonil-amino-4(R)-hidroxi-pentanol)amino}etil-bifenil-3-il]-propiónico



La preparación tiene lugar de forma análoga al ejemplo 17A a partir de 360 mg (0,27 mmol) del compuesto del ejemplo 115A y 0,8 ml (3 equivalentes) de solución de fluoruro de tetrametilamonio 1 M (THF) en 20 ml de DMF.

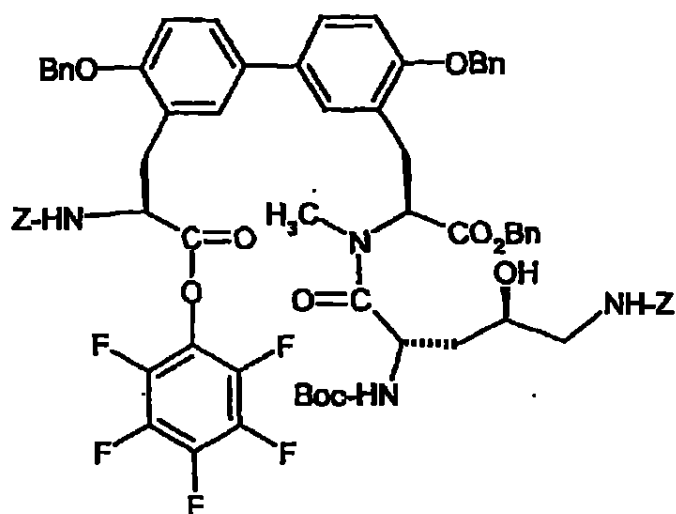
5 Rendimiento: 159 mg (53% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 23): $R_t = 3,19$ min

MS(EI): $m/z = 1142$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 117A

- 10 **Éster bencilico del ácido 2(S)-[metil-(5-benciloxycarbonilamino)-2(S)-terc-butoxycarbonilamino-4(R)-hidroxipentanoil]amino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxycarbonilamino-2-pentafluorofeniloxycarbonil-etil)-bifenil-3-il]-proplónico**



La preparación tiene lugar de forma análoga al ejemplo 18A (procedimiento A) a partir de 330 mg (0,29 mmol) del compuesto del ejemplo 116A, 265,6 mg (1,44 mmol) de pentafluorofenol, 3,53 mg (0,03 mmol) de DMAP y 60,87 (0,32 5 mmol) de EDC en 10 ml de diclorometano.

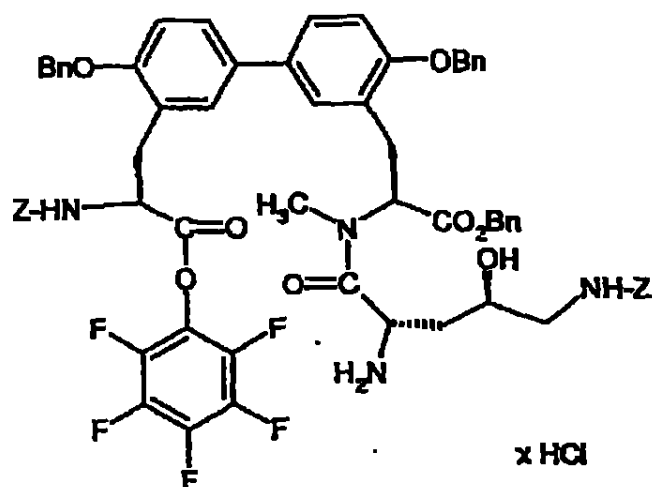
Rendimiento: 271 mg (69% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 23): $R_t = 3,38$ min

MS(EI): $m/z = 1308$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 118A

Clorhidrato del éster bencilico del ácido 2(S)-[metil-(5-benciloxycarbonilamino)-2(S)-amino-4(R)-hidroxi-pentanoil]amino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxycarbonilamino-2-pentafluorofeniloxycarbonil-etil)-bifenil-3-il]-propiónico



Se disuelven 130 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 117A en 0,5 ml de dioxano y se adicionan cuidadosamente 5 ml de solución de dioxano-ácido clorhídrico 4 M (en baño de hielo). Después de 30 minutos se deja reaccionar a temperatura ambiente otras 2 horas. Se evapora todo a presión reducida hasta sequedad y se seca a alto vacío hasta peso constante.

Rendimiento: 130 mg (70% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 2,68$ min

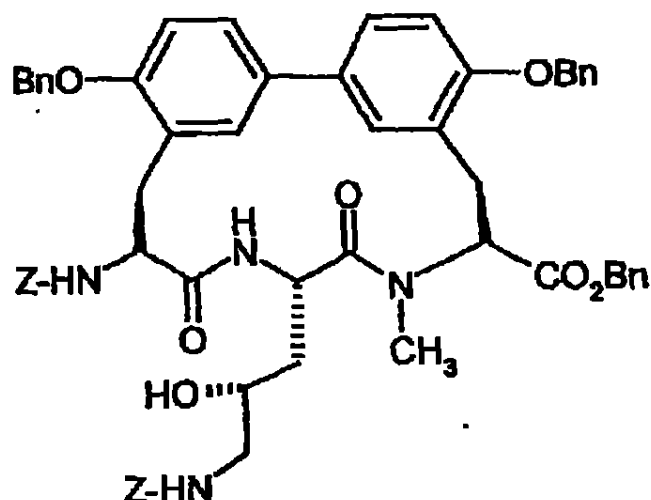
MS(EI): $m/z = 1208$ ($M+H$)⁺

10

Ejemplo 119A

(8S,11S,14S)-5,17-bis(benciloxi)-14-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-11-((2R)-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2-hidroxi]propil-9-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),3,5,16,18-hexaen-8-carboxilato de

15 **bencillo**



Se disponen 130 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 118A en 220 ml de cloroformo seco. Se adiciona a temperatura ambiente con agitación en el periodo de 20 minutos 23 ml (20 equivalentes) de trietilamina en 5 ml de diclorometano. Se deja agitar durante la noche. A continuación se evapora todo a presión reducida hasta sequedad. Se agita el residuo con acetonitrilo. Tras el secado del residuo se consiguen 44 mg del producto. A partir de las aguas madre se consigue más producto mediante HPLC de fase inversa (30 mg).

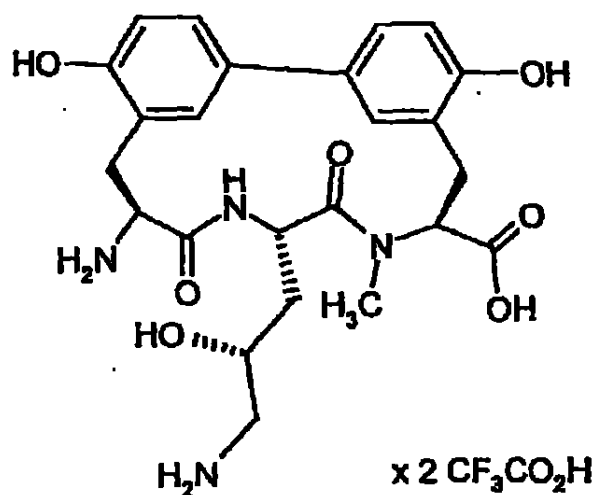
Rendimiento: 74 mg (69% del valor teórico)

10 LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 3,13$ min

MS(EI): $m/z = 1204$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 120A

Di-trifluoroacetato del ácido (8S, 11S, 14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-hidroxipropil]-5,17-dihidroxi-9-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,8}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-carboxílico



Se tratan cuidadosamente 33 mg (0,032 mmol) del compuesto del ejemplo 119A con ácido trifluoroacético diluido. A continuación se liofiliza la solución clara generada.

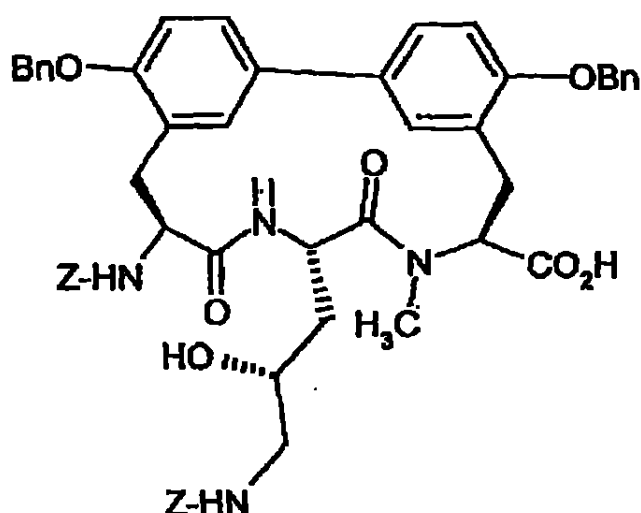
5 Rendimiento: 23 mg (cuantitativo)

LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 0,92$ min

MS(EI): $m/z = 486$ (M+H)⁺

Ejemplo 121A

10 **Ácido (8S, 11S, 14S)-5,17-bis(benciloxi)-14-{[benciloxicarbonil]amino-11-(2R)-3-{[benciloxicarbonil]amino}-2-hidroxiopropil-9-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico**



Se disuelven 37 mg (0,04 mmol) del compuesto del ejemplo 119A en 2 ml de THF, se adicionan 0,14 ml de solución de hidróxido de litio 1 N y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se acidifica con ácido

5 clorhídrico 1 N y se evapora todo a alto vacío hasta sequedad.

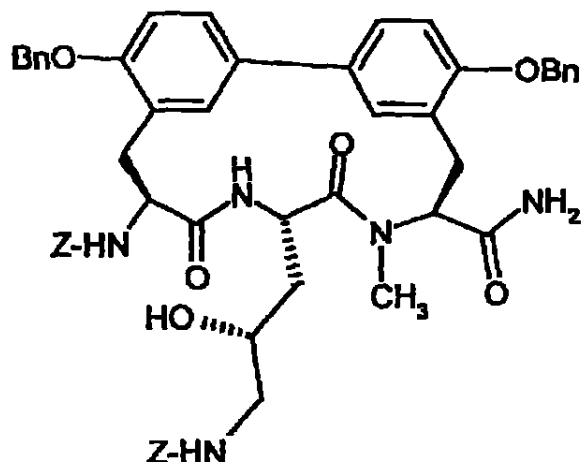
Rendimiento: 33 mg (71% del valor teórico)

LC-MS (procedimiento 23): $R_t = 2,90$ min

MS(EI): $m/z = 934$ ($M+H$)⁺

10 Ejemplo 122A

**Ámida del ácido (8S, 11S, 14S)-5,17-bis(benciloxi)-14-
{[bencilloxycarbonil]amino-11-(2R)-3-[[bencilloxycarbonil]amino}-2-
hidroxipropil-9-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,5}]henicosa-
1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico**



Se disuelven 30 mg (0,03 mmol) del compuesto del ejemplo 121A en 1 ml de DMF y se adiciona 0,01 ml (3 equivalentes) de trietilamina. Tras enfriamiento de la solución de reacción en baño de hielo se adiciona 8,76 mg (2
5 equivalentes) de éster butílico del ácido clorofórmico y se deja reaccionar durante 30 minutos. Tras una hora más de agitación a temperatura ambiente se adicionan 0,64 ml (10 equivalentes) de solución de dioxano-amoniaco 0,5 N y se agita durante la noche. Tras concentración a presión reducida se purifica el residuo mediante HPLC de fase inversa.

10 Rendimiento: 11 mg (37% del valor teórico)

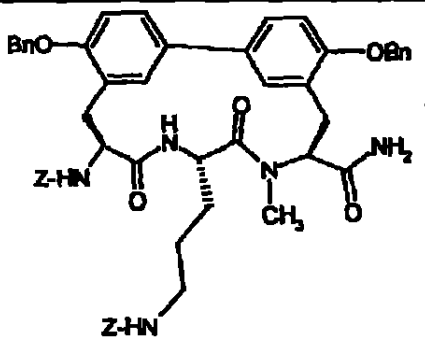
LC-MS (procedimiento 23): $R_t = 2,91$ min

MS(EI): $m/z = 934$ ($M+H$)⁺

De forma análoga a las prescripciones anteriormente indicadas de los ejemplo 115A a 122A se preparan los ejemplos 123A a 129A indicados en la
15 siguiente tabla a partir de los eductos correspondientes:

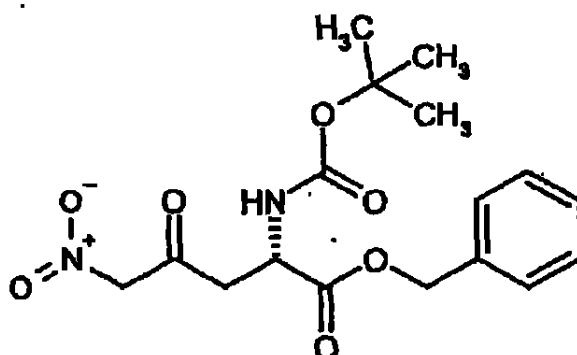
Ejempl o N°	Estructura	Preparad o de forma análoga	Datos analíticos
123A		115a	LC-MS (procedimient o 25): R _t = 4,85 min MS (EI): m/z = 1226 (M+H) ⁺
124A		116A	LC-MS (procedimient o 25): R _t = 2,04 min MS (EI): m/z = 1126 (M+H) ⁺
125A		117A	LC-MS (procedimient o 25): R _t = 3,79 min MS (EI): m/z = 1292

			(M+H) ⁺
126A		118A	LC-MS (procedimient o 25): $R_t = 3,72 \text{ min}$ MS (EI): m/z = 1192 (M+H) ⁺
127A		119A	LC-MS (procedimient o 25): $R_t = 4,39 \text{ min}$ MS (EI): m/z = 1008 (M+H) ⁺
128A		121A	LC-MS (procedimient o 26): $R_t = 3,64 \text{ min}$ MS (EI): m/z = 918 (M+H) ⁺

129A		122A	LC-MS (procedimient o 25): $R_t = 3,8 \text{ min}$ MS (EI): m/z $= 917 (M+H)^+$
------	---	------	---

Ejemplo 130A

Éster bencilico del ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-5-nítro-4-oxo-pentanoico



5

Se agita una solución A de 10 g (30,9 mmol) de éster 1-bencilico del ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-succínico y 5,27 g (32,5 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 100 ml de tetrahidrofurano durante 5 horas a temperatura ambiente. Se gotea a una solución B de 3,2 g (34,2 mmol) de terc-butilato de potasio en 100 ml de tetrahidrofurano a 0° C 18,8 g (30,9 mmol) de nitrometano. La solución B se agita con calentamiento hasta temperatura ambiente, y a continuación se gotea a temperatura ambiente la solución A. La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico al 20%. Se evapora el disolvente. El producto bruto

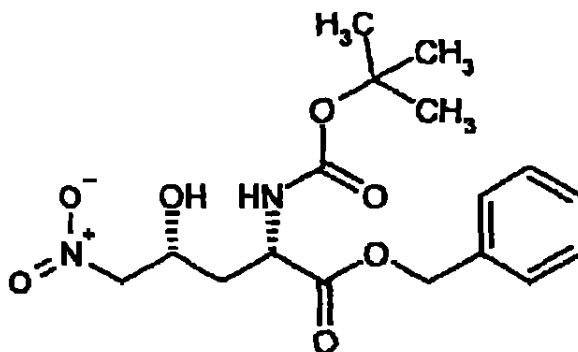
que queda se recoge en éster etílico del ácido acético / agua. Tras la separación de las fases se extrae la fase orgánica dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtiene 13 g (99% del valor teórico) de producto.

5 MS (ESI): $m/z = 334 (M+H)^+$

RMN 1H (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1,37$ (s, 9H), 2,91 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,81 (m, 2H), 7,2 – 7,5 (m, 5H).

Ejemplo 131A

10 **Éster bencilico del ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-hidroxi-5-nitro-pentanoico**



Se enfría una solución de 11,3 g (30,8 mmol) de éster bencilico del ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-5-nitro-4-oxo-pentanoico en 300 ml de
 15 tetrahidrofurano hasta $-78^\circ C$, se adicionan 30,8 ml de una solución 1 M de L-Selectrid® en tetrahidrofurano gota a gota y se agita durante 1 hora a $-78^\circ C$. Tras calentar hasta temperatura ambiente se adiciona a la solución cuidadosamente solución de cloruro de amonio. Se concentra la solución de reacción y se recoge el residuo en agua y éster etílico del ácido acético. La
 20 fase acuosa se extrae tres veces con éster metílico del ácido acético. Se secan

las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se evapora. Se pre-purifica el producto bruto en gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano / éster etílico del ácido acético 10/1), se concentran las fracciones reunidas y se agita con ciclohexano / éster etílico del ácido acético 5/1. Los cristales que quedan
5 se succionan y se secan. Se obtiene 2,34 g (21% del valor teórico) del diastereómero deseado. A partir de las aguas madre se obtiene mediante separación cromatográfica en Lichrospher Diol 10 μ M (eluyente: etanol / isohexano 5/95) otros 0,8 g (6,7%) del producto.

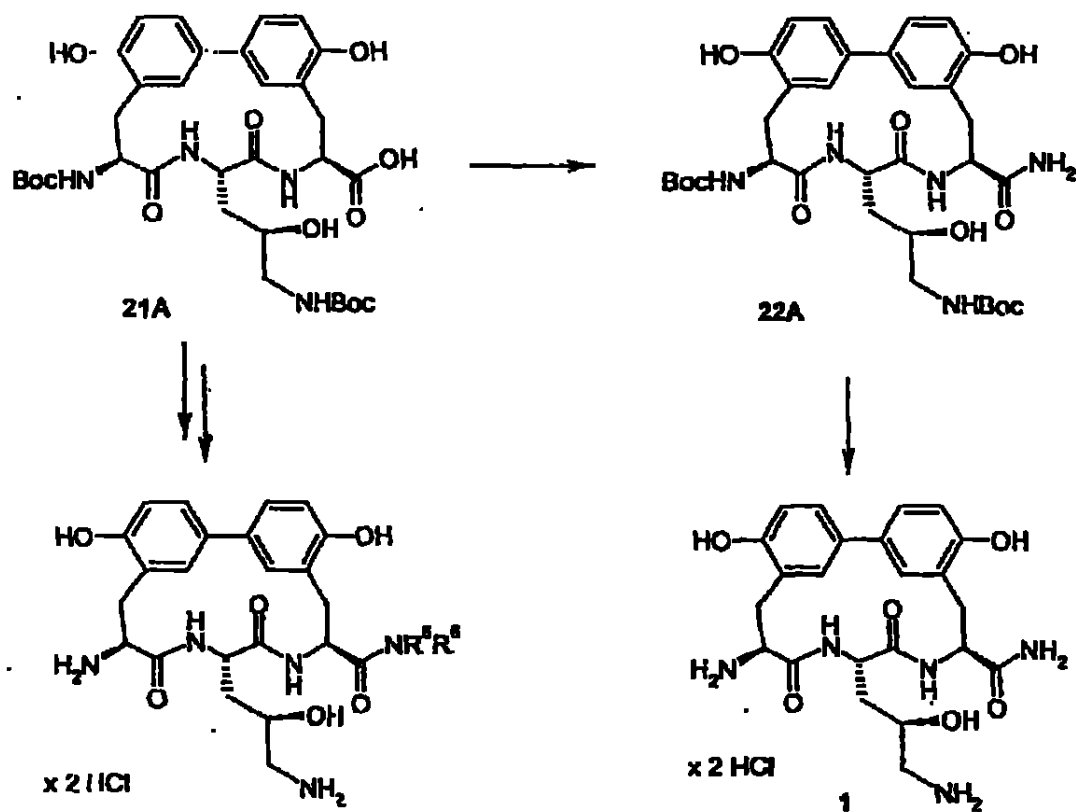
MS (ESI): $m/z = 369$ ($M+H$)⁺

- 10 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): $\delta = 1,38$ (s, 9H), 1,77 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 4,10 – 4,44 (m, 3H), 4,67 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 5,49 (d, 1H), 7,25 – 7,45 (m, 5H).

Ejemplos de realización

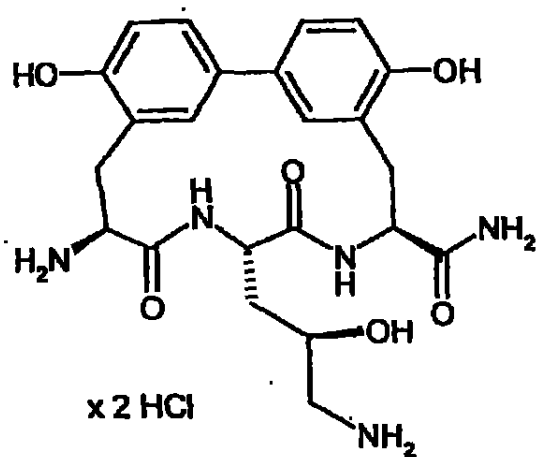
- 15 La síntesis de los ejemplos de realización puede tener lugar partiendo de derivados de bifenomicina parcialmente protegidos (como, por ejemplo el 21A).

292



Ejemplo 1

- Diclorhidrato de la amida del ácido (8S, 11S, 14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-hidroxipropil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-
 5 diazatríciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico



Procedimiento A:

A una solución de 2,15 mg (3,2 μ mol) de (2R)-3-[(8S,11S,14S)-8-(aminocarbonil)-14-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-
5 9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicososa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]-2-hidroxipropilcarbarnato de terc-butilo (ejemplo 22A) en dioxano seco (p.a., 1,0 ml) se gotea bajo argon una solución de ácido clorhídrico gas 4 M en dioxano (1,0 ml). Tras aproximadamente 30 minutos se consigue la conversión completa. Se congela la mezcla de reacción y se libera del disolvente mediante
10 liofilización. El procesamiento tiene lugar mediante cromatografía en gel [Sephadex LH-20; metanol / ácido clorhídrico concentrado (1:0,0001) dotado con disulfito de sodio), con lo que se obtienen 1,4 mg de producto (80% del valor teórico).

HPLC-UV-vis (procedimiento 14): R_t = 3,09 min

15 λ (cuantitativo) = aprox. 204 nm (s), 269 (m), aprox. 285 (sh) (H₂O / acetonitrilo + TFA al 0,1% [7:3]).

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ = 1,79 (ddd, 1H, J = 13,6, 9,2, 5,9 Hz), 1,99 (ddd, 1H, J = 13,6, 9,6, 4,0Hz), 2,82 (dd, 1H, J = 12,8, 9,6 Hz), 2,87 (dd, 1H, J =

17,1, 12,1 Hz), 3,04 (dd, 1H, J = 12,8, 2,9 Hz), 3,11 (dd, 1H, 14,8, 3,0 Hz), 3,38 (dd, 1H, J = 16,9, 1,9 Hz), 3,57 (dd, 1H, J = 11,7, 5,4 Hz), 3,92 (tt, 1H, J = 9,4, 3,5 Hz), 4,23 (dd, 1H, J = 4,9, 3,0 Hz), 4,90 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

RMN ^{13}C (125,5 MHz, CD_3OD): δ = 30,3, 30,8, 39,5, 45,4, 50,6, 53,8, 55,3, 65,3, 115,6, 116,3, 120,8, 125,3, 126,2, 126,8, 127,0, 130,9, 132,7, 133,5, 155,0, 155,7, 168,4, 172,8, 177,0.

LC-HR-FT-ICR-MS (procedimiento 13):

10 calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,2191
análisis: 472,2191

Procedimiento B:

Se disponen bajo argón 14,8 mg (0,02 mmol) de (2R)-3-[(8S,11S,14S)-8-(aminocarbonil)-14-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-
15 9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]-2-hidroxi-
propilcarbarnato de terc-butilo (ejemplo 22A) en 0,5 ml de dioxano. Se enfría la mezcla hasta 0° C y se adiciona gota a gota 0,8 ml de solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Después de 45 min se somete la mezcla a evaporador rotativo a presión reducida y se recoge el residuo dos veces con
20 dioxano y se somete de nuevo a evaporación rotativa a presión reducida. El producto se seca a alto vacío.

Rendimiento: 12 mg (100% del valor teórico)

HPLC (procedimiento 8): R_t = 4,87 min

MS (EI): m/z = 472 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$)⁺

25 RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ = 0,58 – 0,67 (m, 2H), 1,65 – 1,86 (m, 3H), 1,88 –

301

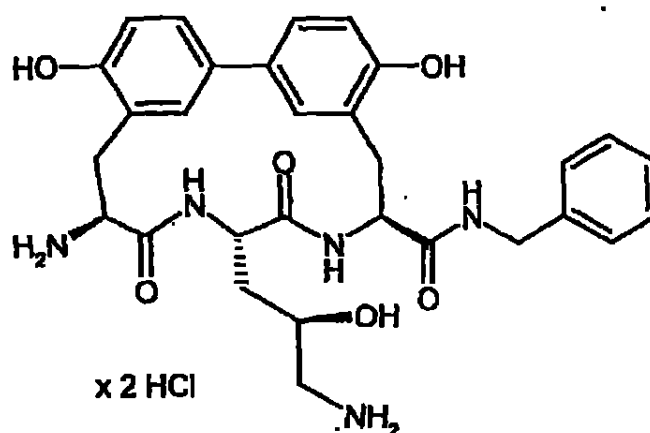
1,98 (m, 1H), 2,03 – 2,13 (m, 1H), 2,87 – 3,02 (m, 4H), 3,09 – 3,19 (m, 2H), 3,38 (d, 1H), 3,59 – 3,69 (m, 2H), 3,88 – 3,96 (m, 1H), 4,46 – 4,51 (m, 1H), 4,85 – 5,01 (m, 5H), 6,98 (dd, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H).

5

Ejemplo 2

Diclorhidrato de (8S, 11S, 14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-hidroxiopropil]-N-bencil-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida

10



A una solución de (2R)-3-[(8S,11S,14S)-8-[(bencilamino)carbonil]-14-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]-2-

15 hidroxiopropilcarbamato de terc-butilo (ejemplo 23A) en 0,5 ml de 1,4-dioxano se gotean con enfriamiento con hielo 0,5 ml de solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. El enfriamiento con hielo se retira y se agita la mezcla 2 horas a temperatura ambiente, antes de que se concentre a presión reducida y se

302

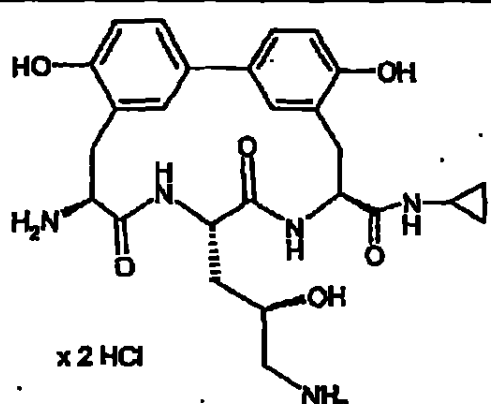
seque a alto vacío. El residuo se recoge en una mezcla de diclorometano y metanol y se evapora el disolvente durante la noche.

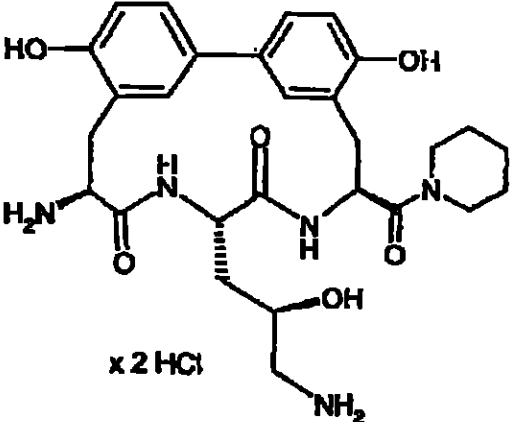
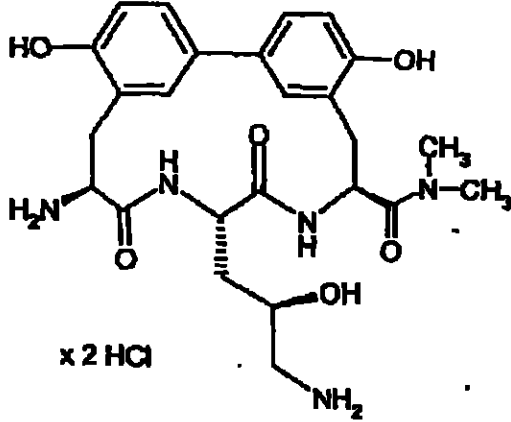
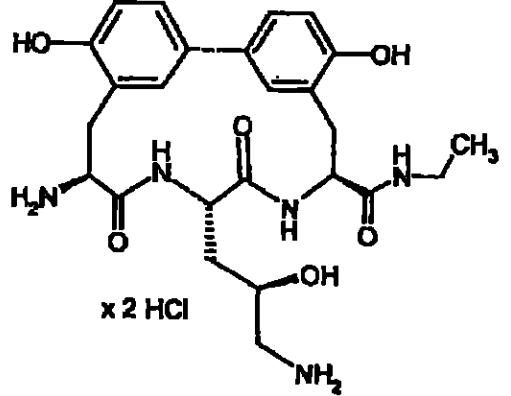
LC-MS (procedimiento 7): $R_t = 2,02$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 562$ ($M+H-2HCl$)⁺

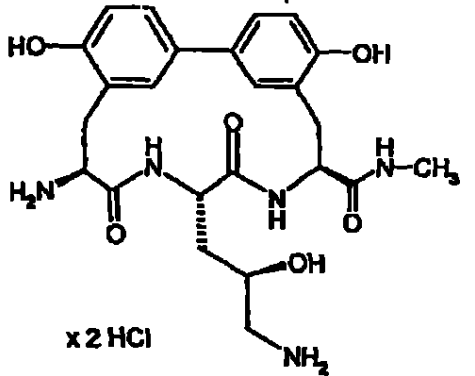
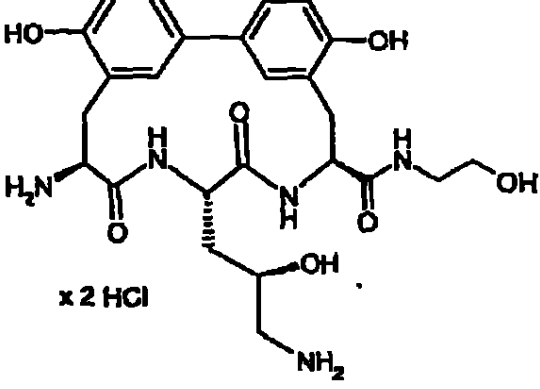
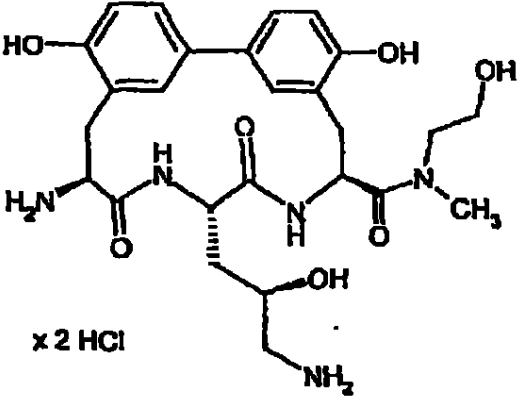
- 5 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,70 - 1,81$ (m, 1H), $1,82 - 1,91$ (m, 1H), $2,71 - 2,84$ (m, 2H), $2,89 - 2,97$ (m, 2H), $3,18$ (d, 1H), $3,42 - 3,53$ (m, 1H), $3,67 - 3,73$ (m, 1H), $4,21 - 4,26$ (m, 1H), $4,29$ (d, 1H), $4,27 - 4,33$ (m, 1H), $4,34$ (d, 1H), $6,80 - 6,83$ (m, 2H), $6,89$ (s, 1H), $7,19 - 7,24$ (m, 4H), $7,26 - 7,31$ (m, 3H), $7,35$ (d, 1H).

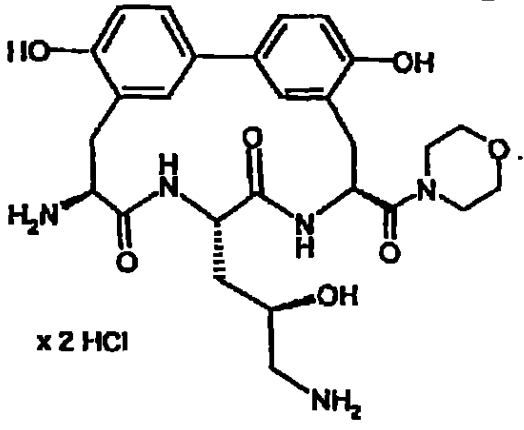
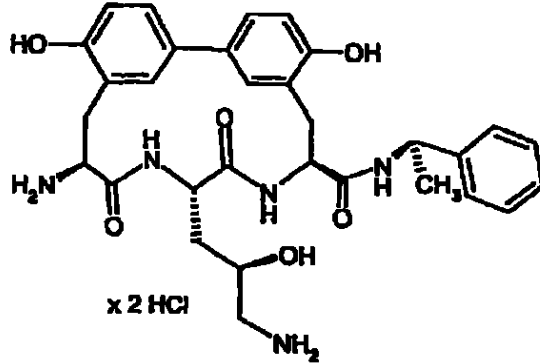
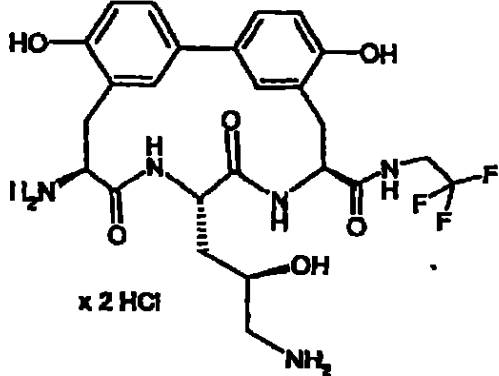
- 10 De forma análoga al ejemplo 1 se pueden preparar los ejemplos 3 a 4 indicados en la siguiente tabla.

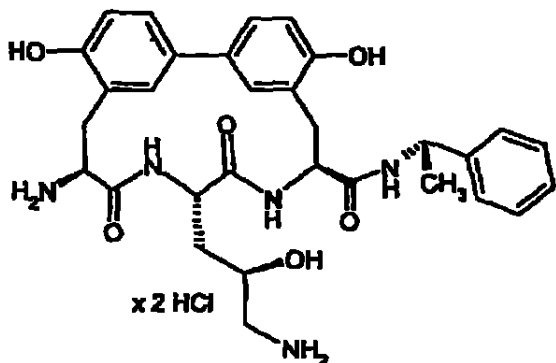
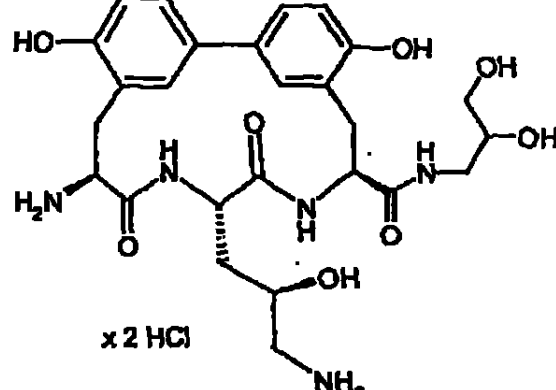
Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos
3	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 20): $R_t = 1,13$ min MS (ESIpos): $m/z = 512$ ($M+H$) ⁺

4	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 20): $R_t = 2,09$ min MS (ESIpos): $m/z = 540$ (M+H) ⁺
5	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 20): $R_t = 1,44$ min MS (ESIpos): $m/z = 500$ (M+H) ⁺
6	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 20): $R_t = 0,35$ min MS (ESIpos): $m/z = 500$ (M+H) ⁺

304

7	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 20): $R_t = 0,32$ min MS (ESIpos): $m/z = 486$ (M+H)⁺
8	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 20): $R_t = 0,35$ min MS (ESIpos): $m/z = 516$ (M+H)⁺
9	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 21): $R_t = 2,79$ min MS (ESIpos): $m/z = 530$ (M+H)⁺

10	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 21): $R_t = 2,85$ min MS (ESIpos): $m/z = 542$ (M+H) ⁺
11	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 20): $R_t = 3,09$ min MS (ESIpos): $m/z = 576$ (M+H) ⁺
12	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 21): $R_t = 2,88$ min MS (ESIpos): $m/z = 544$ (M+H) ⁺

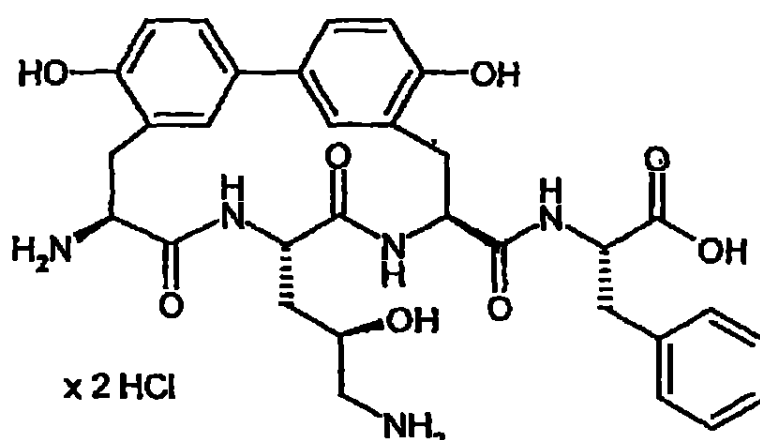
13	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 21): $R_t = 3,10$ min MS (ESIpos): $m/z = 576$ (M+H)⁺
14	 x 2 HCl	RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,78 - 1,88$ (m, 1H), $1,93 - 2,00$ (m, 1H), $2,78 - 2,88$ (m, 1H), $2,98 - 3,08$ (m, 2H), $3,17 - 3,30$ (m, 2H), $3,33$ (d, 1H), $3,42 - 3,57$ (m, 3H), $3,73 - 3,84$ (m, 1H), $4,68 - 4,82$ (m, 2H), $6,86$ (d, 1H), $6,87$ (d, 1H), $7,24$ (m, 1H), $7,32$ (d, 1H), $7,40$ (d, 1H). MS (EI): $m/z = 546$ (M+H)⁺, 568 (M+Na)⁺

Ejemplo 15

Diclorhidrato de N-[(8S, 11S, 14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-

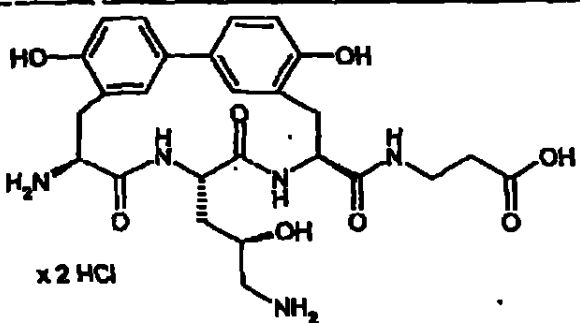
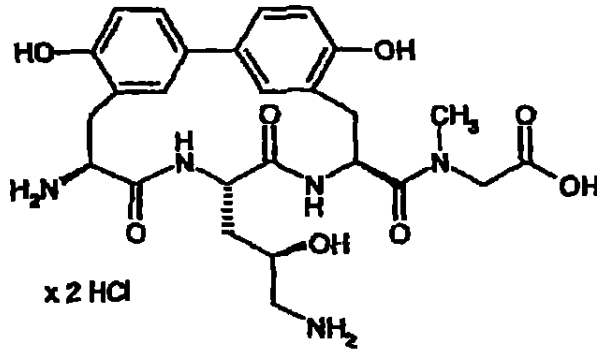
307

hidroxipropil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]-L-fenilalanina



- 5 Se suspenden 0,02 g (0,02 mmol) de N-[(8S,11S,14S)-5,17-bis(benciloxi)-14-[[[(benciloxi)-carbonil]amino]-11-((2R)-3-[[benciloxi]carbonil]amino)-2-hidroxipropil]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]-L-fenilalaninato de bencilo en 6 ml de ácido acético:agua:etanol (4:1:1) y se adicionan 0,01 g de Pd/C. Se
- 10 hidrogena a presión normal bajo agitación vigorosa durante 48 horas. Se filtra la solución de reacción. Se adiciona al residuo 0,25 ml de ácido clorhídrico 0,1 N. Tras concentración en evaporador rotativo se seca a presión reducida. Para purificación adiciona se agita en isopropanol:éter dietílico (1:1).
Rendimiento: 0,0037 g (28% del valor teórico)
- 15 LC-MS (procedimiento 15): R_t = 1,27 min
EM (EI): m/z = 620 (M+H)⁺

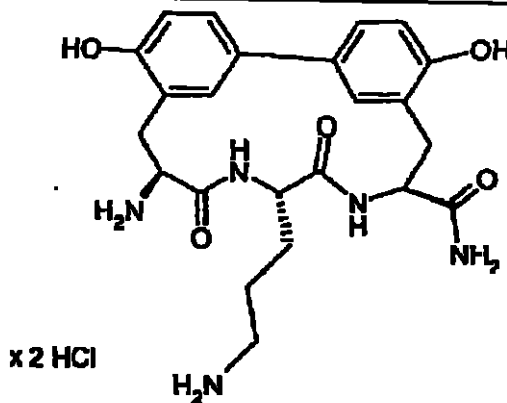
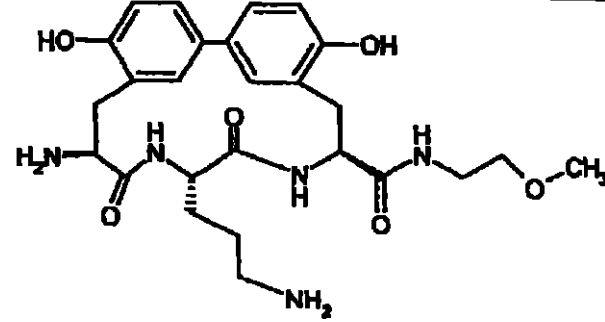
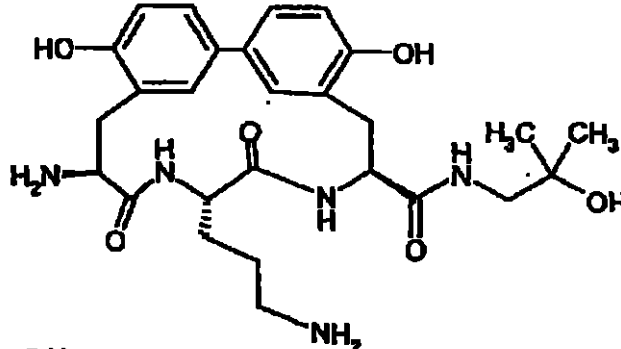
En analogía al ejemplo 15 se pueden preparar los ejemplos 16 y 17 indicados en la siguiente tabla.

Ejemplo Nº	Estructura	Datos analíticos
16		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 0,701$ min MS (EI): $m/z = 544$ $(M+H)^+$
17		LC-MS (procedimiento 17): $R_t = 1,55$ min MS (EI): $m/z = 544$ $(M+H)^+$

Partiendo del ácido (8S,11S,14S)-14-[(terc-butoxicarbonil)-amino-11-[3-[(terc-butoxicarbonil)-amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico

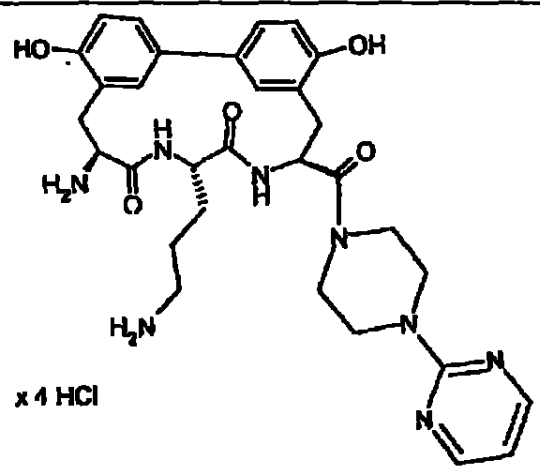
5 (ejemplo 83A) se pueden preparar las amidas que contienen L-ornitina indicadas en la siguiente tabla (ejemplos 18 a 24)

Ejemplo Nº	Estructura	Datos analíticos
---------------	------------	---------------------

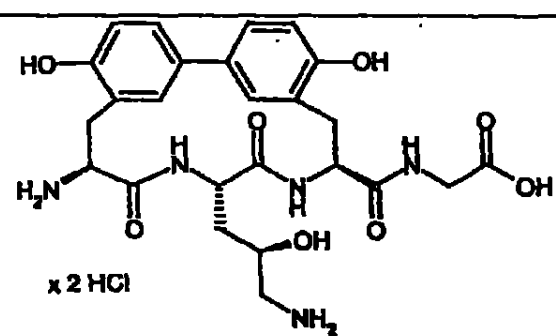
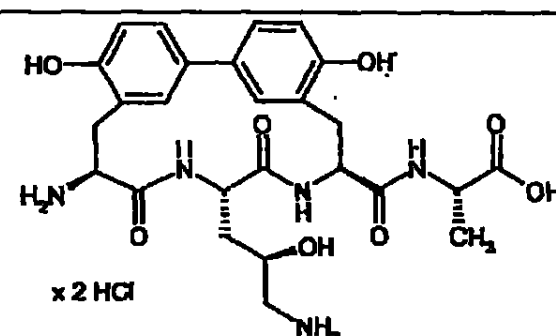
18	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 20): $R_t = 0,33 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 456 (M+H)^+$
19	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 19): $R_t = 1,54 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 514 (M+H)^+$
20	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 18): $R_t = 0,66 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 528 (M+H)^+$

21	$\times 2 \text{ HCl}$	LC-MS (procedimiento 19): $R_t = 1,6 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 582 \text{ (M+H)}^+$
22	$\times 2 \text{ HCl}$	MS (EI): $m/z = 587 \text{ (M+H)}^+$
23	$\times 2 \text{ HCl}$	LC-MS (procedimiento 19): $R_t = 1,21 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 568 \text{ (M+H)}^+$

311

24	 x 4 HCl	LC-MS (procedimiento 18): $R_t = 1,27$ min MS (EI): $m/z = 603$ (M+H) ⁺
----	---	---

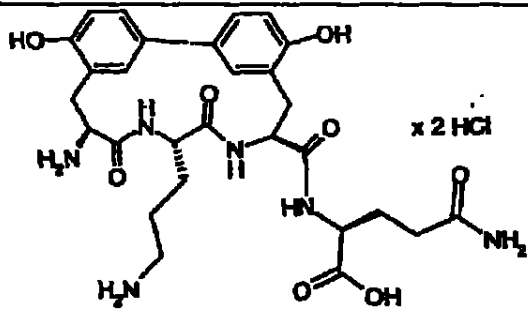
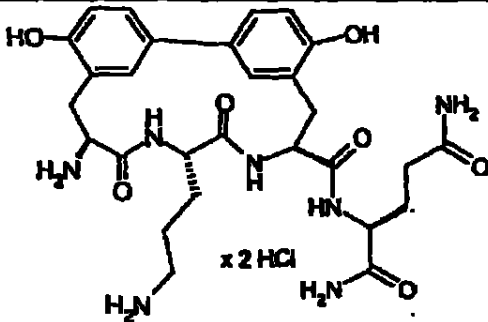
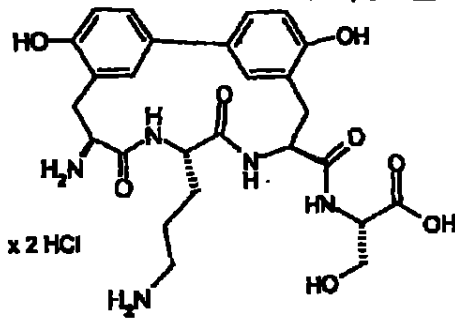
En analogía al ejemplo 15 se pueden preparar los ejemplos 25 a 26 indicados en la siguiente tabla.

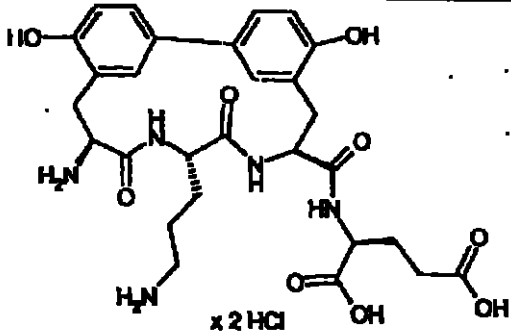
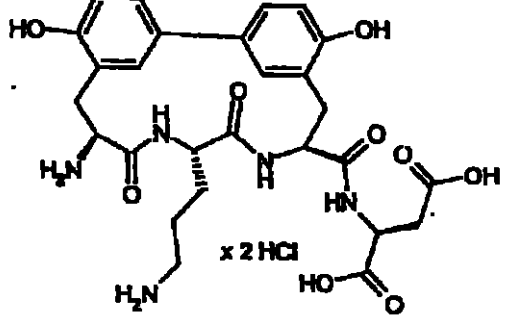
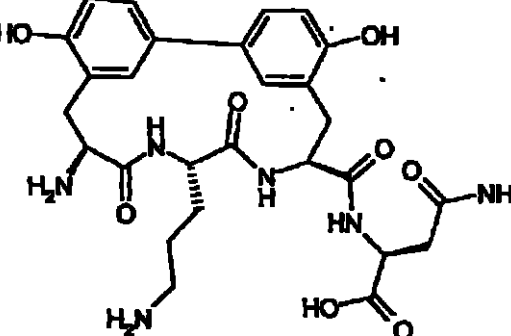
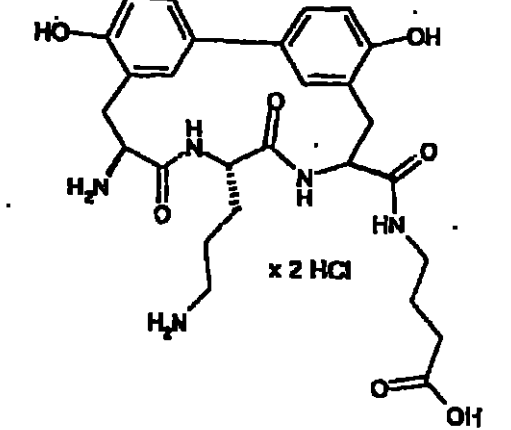
Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos
25	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 22): $R_t = 0,30$ min MS (EI): $m/z = 530$ (M+H) ⁺
26	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 0,88$ min MS (EI): $m/z = 544$ (M+H) ⁺

312

Partiendo del ácido (8S,11S,14S)-14-[(terc-butoxicarbonil)-amino-11-[3-[(terc-butoxicarbonil)-amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico

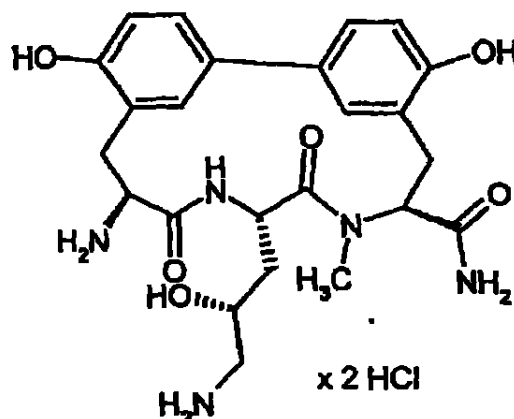
5 (ejemplo 83A) se pueden preparar las amidas que contienen L-ornitina indicadas en la siguiente tabla (ejemplos 27 a 33)

Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos
27		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 0,72 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 584$ $(M+H)^+$
28		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 0,69 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 583$ $(M+H)^+$
29		LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 0,72 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 543$ $(M+H)^+$

30	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 0,83 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 585$ $(M+H)^+$
31	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 23): $R_t = 1,04 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 571$ $(M+H)^+$
32	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 23): $R_t = 1,00 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 570$ $(M+H)^+$
33	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 24): $R_t = 0,27 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 541$ $(M+H)^+$

Ejemplo 34

Diclorhidrato de la amida del ácido (8S, 11S, 14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-hidroxiopropil]-5,17-dihidroxi-9-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,15,16,18-hexaen-8-carboxílico



Se disuelven 11 mg (0,01 mmol) del compuesto del ejemplo 122A en 10 ml de ácido acético/etanol/agua (4/1/1), se adicionan 6 mg de catalizador de Pd-C (al
10 10%) y se hidrogena a temperatura ambiente durante la noche. Tras filtración del catalizador se evapora el residuo a presión reducida hasta sequedad, se adiciona ácido clorhídrico 0,1 N y se evapora de nuevo hasta sequedad.

Rendimiento: 7 mg (96% del valor teórico)

MS (EI): $m/z = 485 (M+H)^+$

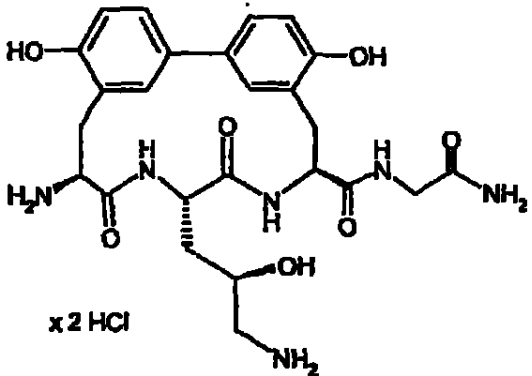
15 De forma análoga a la prescripción del ejemplo 34 se puede preparar el ejemplo 35 indicado en la siguiente tabla:

35

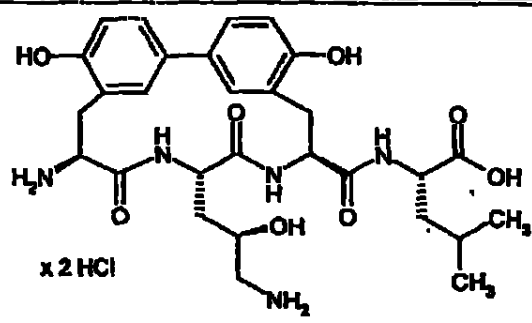
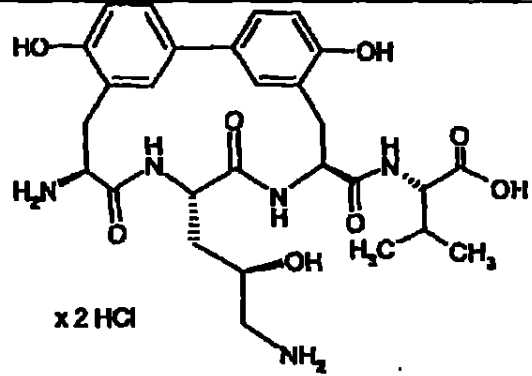
Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos
35	x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 22): $R_t = 1,46 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 489 (M+H)^+$

En analogía al ejemplo 1 se pueden preparar los ejemplos 36 y 37 indicados en la siguiente tabla.

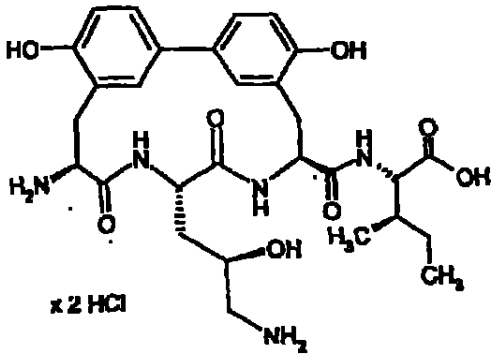
Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos
36	x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 15): $R_t = 1,52 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 558 (M+H)^+$

37	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 24): $R_t = 0,42 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 529$ $(M+H)^+$
----	---	--

En analogía al ejemplo 1 se pueden preparar los ejemplos 38 y 40 indicados en la siguiente tabla.

Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos
38	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 23): $R_t = 0,95 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 586$ $(M+H)^+$
39	 x 2 HCl	LC-MS (procedimiento 24): $R_t = 0,80 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 572$ $(M+H)^+$

3/8

40		LC-MS (procedimiento 24): $R_t = 0,94 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 586$ $(M+H)^+$
----	--	--

A. Valoración de la actividad fisiológica

La actividad *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la invención se puede evidenciar en los siguientes ensayos:

5 Transcripción-traslación *in vitro* con extractos de *E. coli*

Para la preparación de un extracto S30 se recogen *Escherichia coli* MRE 600 de crecimiento logarítmico (M. Müller, Universidad de Freiburg), se lavan y se usan como se describe para el ensayo de transcripciones-traslaciones *in vitro* (Müller, M. y Blobel, G. Proc. Natl. Acad. Sci. EEUU (1984) 81, páginas 10 7421 – 7425).

A la mezcla de reacción del ensayo de transcripciones-traslaciones *in vitro* se agregan adicionalmente 1 μl de cAMP (11,25 mg/ml) por cada 50 μl de mezcla de reacción. La preparación de ensayo llega a 105 μl , en donde se disponen 5 μl de la sustancia que se va a ensayar en DMSO al 5%. Como 15 matriz de transcripción se usa 1 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ de preparación del plásmido pBESTLuc (Promega, Alemania). Tras incubación durante 60 minutos a 30° C se agregan 50 μl de solución de luciferina (tricina 20 mM, MgSO_4 2,67 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 33,3 mM, pH 7,8, CoA 270 μM , luciferina 470 μM , ATP 530 μM) y se mide la bioluminiscencia generada durante 1 minuto en un

luminómetro. Como CI_{50} se da la concentración de un inhibidor que lleva a una inhibición del 50% de la traslación de la luciferasa de Firely.

Transcripción-traslación *in vitro* con extractos de *S. aureus*

5 Construcción de un plásmido reportero de luciferasa de *S. aureus*

Para la construcción de un plásmido reportero, el cual se puede usar en un ensayo de transcripción-traslación *in vitro* a partir de *S. aureus*, se usa el plásmido pBESTluc (Promega Corporation, EEUU). El promotor *E. coli. tac* disponible en este plásmido antes que la luciferasa de Firely se intercambia con el promotor *capA1* con la secuencia de Shine-Dalgarno correspondiente del *S. aureus*. Para esto se usan los cebadores CAPFor 5'-CGGCCAAGCTTACTCGGATCCAGAGTTTGCAAATATACAGGGGATTATATATAATGGAAAACAAGAAAGGAAAATAGGAGGTTTATATGGAAGACGCCA-3' y CAPRev 5'-GTCATCGTCGGGAAGACCTG-3'. El cebador CAPFor contiene el promotor *capA1*, los sitios de unión al ribosoma y la región 5' del gen de la luciferasa. Tras PCR con uso de pBESTluc como templado se puede aislar un producto de PCR, el cual contiene el gen de la luciferasa de Firely con el promotor *capA1* fusionado. Esto se liga tras una restricción con *CLal* y *HindIII* en el vector pBESTluc igualmente digerido con *CLal* y *HindIII*. El plásmido p l a
10
15
20
generado puede replicarse en *E. coli* y ser usado como templado en el ensayo de transcripción-traslación *in vitro* de *S. aureus*.

Preparación de extractos S30 a partir de *S. aureus*

Se inoculan seis litros de medio BHI con un cultivo nocturno de 250 ml
25 de una cepa de *S. aureus* y se dejan crecer a 37° C hasta una OD600 nm de 2

- 4. Las células se recogen mediante centrifugación y se lavan en 500 ml de tampón A frío (acetato Tris 10 mM, pH 8,0, acetato de magnesio 14 mM, DTT 1 mM, KCl 1 M). Tras nueva separación por centrifugación se lavan las células en 250 ml de tampón A frío con KCl 50 mM y se congelan los agregados obtenidos a -20° C durante 60 minutos. Se descongelan los agregados en 30 a 60 minutos sobre hielo y se recogen hasta un volumen total de 99 ml en tampón B (acetato Tris 10 mM, pH 8,0, acetato de magnesio 20 mM, DTT 1 mM, KCl 50 mM). Se disponen 1,5 ml de lisostafina (0,8 mg/ml) en tampón B en cada uno de 3 recipientes de centrifuga enfriados previamente y se mezcla cada uno con 33 ml de la suspensión de células. Las muestras se incuban durante 45 a 60 minutos a 37° C con agitación vigorosa, antes de añadir 150 µl de una solución de DTT 0,5 M. Las células lisadas se separan por centrifugación a 30.000 x g durante 30 minutos a 4° C. Se centrifuga otra vez el agregado celular tras recogida en tampón B bajo las mismas condiciones y se reúnen los sobrenadantes. Los sobrenadantes se centrifugan de nuevo en las mismas condiciones y a los 2/3 anteriores del sobrenadante se añade el 0,25 de volumen de tampón C (acetato tris 670 mM, pH 8,0, acetato de magnesio 20 mM, fosfoenolpiruvato de Na₃ 7 mM, DTT 7 mM, ATP 5,5 mM, 70 µM de ácido fórmico (completo de Promega), 75 µg de piruvatoquinasa (Sigma, Alemania)/ml. Las muestras se incuban durante 30 minutos a 37° C. Los sobrenadantes se dializan durante la noche a 4° C con 2 l de tampón de diálisis (acetato Tris 10 mM, pH 8,0, acetato de magnesio 14 mM, DTT 1 mM, acetato de potasio 60 mM) con un cambio de tampón en un tubo de diálisis con exclusión a 3500 Da. El dializado se concentra hasta una concentración de proteínas de aproximadamente 10 mg/ml, de modo que el tubo de diálisis se

cubre con polvo PEG 8000 (Sigma, Alemania) a 4° C. Los extractos S30 pueden almacenarse en alícuotas a -70° C.

Determinación del Cl_{50} en ensayo de transcripciones-traslaciones de *S.*

5 *aureus in vitro*

La inhibición de la biosíntesis de proteínas de los compuestos puede evidenciarse en un ensayo de transcripciones-traslaciones *in vitro*. El ensayo se fundamenta en la transcripción y traslación libre de células de la luciferasa de Firely con uso del plásmido reportero p l a como templado y a partir de
10 extractos S30 libres de células obtenidos a partir de *S. aureus*. La actividad de la luciferasa generada puede comprobarse mediante medida de luminiscencia.

La cantidad en extracto S30 o plásmido p l a que se va a usar debe volver a comprobarse para cada preparación, con el fin de asegurar una concentración óptima en el ensayo. 3 µl de la sustancia a ensayar disueltos en
15 DMSO al 5% se disponen en un MTP. A continuación se añaden 10 µl de una solución de plásmido p l a concentrada adecuadamente. A continuación se añaden y mezclan 46 µl de una mezcla de 23 µl de premezcla (acetato de potasio 500 mM, acetato Tris 87,5 mM, pH 8,0, acetato de amonio 67,5 mM, DTT 5 mM, 50 de ácido fólico/ml, 87,5 mg de PEG 8000/ml, ATP 5 mM, NTP
20 1,25 mM cada uno, aminoácidos 20 µM cada uno, PEP 50 mM (sal trisódica), cAMP 2,5 mM, 250 µg de cada ARNt de *E. coli*/ml) y 23 µl de una cantidad adecuada de extracto S30 de *S. aureus*. Tras incubación durante 60 minutos a 30° C se miden en un liminómetro 50 µl de solución de luciferina (tricina 20 mM, MgSO₄ 2,67 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 33,3 mM pH 7,8, CoA 270 µM, luciferina
25 470 µM, ATP 530 µM) y la bioluminiscencia generada durante 1 minuto. Como

CI_{50} se da la concentración de un inhibidor que lleva a una inhibición del 50% de la traslación de la luciferasa de Firely.

Determinación de la concentración de inhibición mínima (MHK):

- 5 La concentración de inhibición mínima (MHK) es la concentración mínima de un antibiótico con la que se inhibe el crecimiento de un germen de ensayo en 18 – 24 horas. A este respecto la concentración de inhibición se puede determinar según procedimientos convencionales microbiológicos (véase, por ejemplo The Nacional Committee for Clinical Laboratory Standards.
- 10 Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved Standard – quinta edición. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pensilvania 19087 – 1898 EEUU, 2000). La MHK de los compuestos de acuerdo con la invención se determina en el ensayo de dilución en líquido en
- 15 placas de microtítulos de 96 pocillos. Los gérmenes bacterianos se cultivaron en un medio mínimo (Na_2HPO_4 18,5 mM, KH_2PO_4 5,7 mM, NH_4Cl 9,3 mM, $MgSO_4$ 2,8 mM, $NaCl$ 17,1 mM, 0,033 µg/ml de clorhidrato de triamina, 1,2 µl/ml de ácido nicotínico, 0,003 µg/ml de biotina, glucosa al 1%, 25 µg/ml de cada aminoácido proteinógeno con excepción de fenilalanina; [H-P Kroll; no
- 20 publicado]) con adición de BH Bouillon al 0,4% (medio de ensayo). En el caso de *Enterococcus faecalis* ICB 27159 se añade suero bovino fetal activado con calor al medio de ensayo (FCS; GibcoBRL, Alemania) en una concentración final de un 10%. Los cultivos nocturnos de los gérmenes de ensayo se diluyen en una OD_{578} de 0,001 (en el caso de enterococos de 0,01) en medio de
- 25 ensayo fresco y se incuban 1:1 con diluciones de sustancias de ensayo

(diluciones 1:2) en medio de ensayo (volumen final de 150 µl). Los cultivos se incuban a 37° C durante 18 – 24 horas; lo enterococos en presencia de CO₂ al 5%.

La concentración de sustancia más baja a la que no tiene ya lugar
5 crecimiento alguno visible de las bacterias se define como la MHK. Se dan en la siguiente tablas a modo de ejemplo los valores de MHK en µM de algunos compuestos de acuerdo con la invención frente a un grupo de gémenes de ensayo. Los compuestos muestran una actividad antibacteriana escalonada frente a la mayoría de los gémenes de ensayo.

10 **Tabla A**

Ej. n°	MHK S <i>aureus</i> 133	MHK S <i>aureus</i> RN4220	MHK S <i>aureus</i> 25701	MHK E <i>fecalis</i> ICB27159	MHK B. <i>catarrhalis</i> M3	CI50 E <i>coli</i> MRE600 Traslación	CI50 S. <i>aureus</i> 133 Traslación	CI50 S. <i>aureus</i> RN4220 Traslación
1	0,2	0,1	6,25	6,25	1,56	0,15	0,9	0,5
2	25	12,5	50	25	25	0,55	1,3 – 4,5	3,4
37	0,8	—	—	—	—	—	0,5	—

Todos los datos de concentración en µM

Infección sistémica con *S. aureus* 133

La aptitud de los compuestos de acuerdo con la invención para
15 tratamiento de infecciones bacterianas se puede evidenciar en distintos modelos de animales. Para ello se infectan los animales por lo general con un germen virulento adecuado y a continuación se tratan con el compuesto que se va a ensayar, que se presenta en una formulación adaptada al modelo de terapia correspondiente. Especialmente se puede demostrar la aptitud de los

compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de infecciones bacterianas en un modelo de sepsis en ratones tras infección con *S. aureus*.

Para ello se cultivan células 133 de *S. aureus* durante la noche en BH-Bouillon (Oxoid, Alemania). El cultivo nocturno se diluyó en BH-Bouillon fresco
5 a 1:100 y se centrifugó a alta velocidad durante 3 horas. Las bacterias que se encuentran en fase de crecimiento logarítmico se separan por centrifugación y se lavan dos veces con solución de cloruro de sodio fisiológica tamponada. Luego se ajusta en el fotómetro (Dr. Lange LP 2W) una suspensión celular en solución de cloruro de sodio con una extinción de 50 unidades. Tras una etapa
10 de dilución (1:15) se mezcla esta suspensión 1:1 con una suspensión de mucina al 10%. De esta solución de infección se aplica por vía intraperitoneal 0,2 ml/20 g de ratón. Esto corresponde a un número de células de aproximadamente $1-2 \times 10^6$ gérmenes/ratón. La terapia por vía intravenosa tiene lugar 30 minutos después de la infección. Para el experimento de
15 infección se usan ratones CFW1 hembras. Se registra la supervivencia de los animales durante 6 días. El modelo animal es tal que los animales no tratados fallecen en el periodo de 24 horas tras la infección. Para el compuesto ejemplo 2 se podría demostrar en este modelo una actividad terapéutica de $ED_{100} = 1,25 \text{ mg/kg}$.

20

B. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar de la forma siguiente en preparaciones farmacéuticas:

Comprimidos:

25 **Composición:**

324

100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de malz (original), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (fabricante BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso de los comprimidos 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

Se granula la mezcla de ingrediente activo, lactosa y almidón con una solución al 5% (m/m) de PVP en agua. El granulado se mezcla tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos usual (formato del comprimido véase anteriormente). Como valor indicativo para la compresión se usa una fuerza de prensa de 15 kN.

Suspensión aplicable por vía oral:

15 Composición:

1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma de xantano del fabricante FMC, Pennsylvania, EEUU) y 99 g de agua.

A una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponden 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol, el ingrediente activo se añade a la suspensión. Tiene lugar con agitación la adición del agua. Se agita aproximadamente 6 horas hasta el final del aporte de Rhodigel.

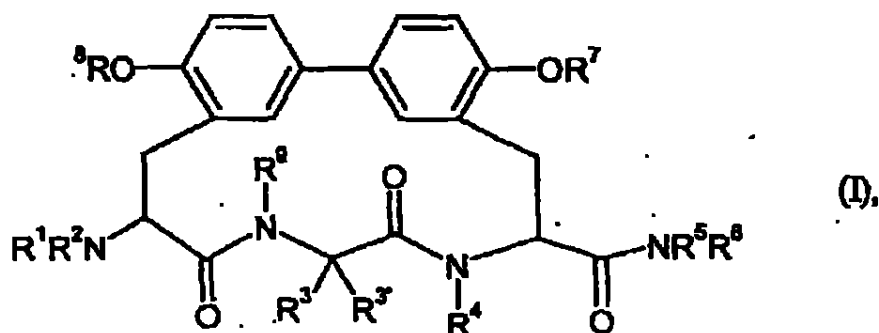
325

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Compuestos de fórmula



en la que

10 R^1 es igual a hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclicarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclicsulfonilo, heteroarilsulfonilo o un resto de aminoácido unido por carbonilo,

15

en donde R^1 salvo para hidrógeno puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1-1} , en donde los sustituyentes R^{1-1} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxí, alcoxi

20

y carboxilo,

R^2 es igual a hidrógeno o alquilo,

5 en donde R^2 salvo para hidrógeno puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{2-1} , en donde los sustituyentes R^{2-1} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino y dialquilamino,

10 o

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, que puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes R^{1-2} , en donde los sustituyentes R^{1-2} se seleccionan independientemente
15 unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo,

R^3 es igual a hidrógeno, alquilo o el grupo lateral de un aminoácido, en
20 donde alquilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{3-1} , en donde los sustituyentes R^{3-1} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo,
25 alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, guanidino y amidino,

en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1 ó 2 sustituyentes R^{3-2} , en donde los sustituyentes R^{3-2} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo
5 constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo y amino,

y en donde los grupos amino libres en el grupo lateral del aminoácido pueden estar sustituidos con alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo,
10 heteroarilcarbonilo, heterociclicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilamino-carbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclic-sulfonilo o heteroarilsulfonilo,

15 R^3 es igual a hidrógeno, alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 ,

R^4 es igual a hidrógeno, alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 ,

R^5 es igual a hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo,
20 heterociclilo o un resto aminoácido unido por amino,

en donde R^5 puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{5-1} , en donde los sustituyentes R^{5-1} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo,
25 trifluorometoxi, nitro, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino,

cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxí, alcoxi, carboxilo,
alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo,
dialquilaminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo,
dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilaminosulfonilo,
5 heteroarilaminosulfonilo, aminocarbonilamino, hidroxycarbonilamino y
alcoxicarbonilamino,

en donde alquilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo,
heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 ó 3
10 sustituyentes R^{5-2} , en donde los sustituyentes R^{5-2} se seleccionan
independientemente unos de otros del grupo constituido por hidroxí,
amino, carboxilo y aminocarbonilo,

R^6 es igual a hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,
15
o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un
heterociclo, que puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{5-6}
20 R^6 , en donde los sustituyentes R^{5-6} se seleccionan independientemente
unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo,
nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, arilo
halogenado, heteroarilo, heterociclilo, hidroxí, alcoxi, carboxilo,
alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo y
25 dialquilaminocarbonilo,

R^7 es igual a hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo o cicloalquilo C_3-C_6 .

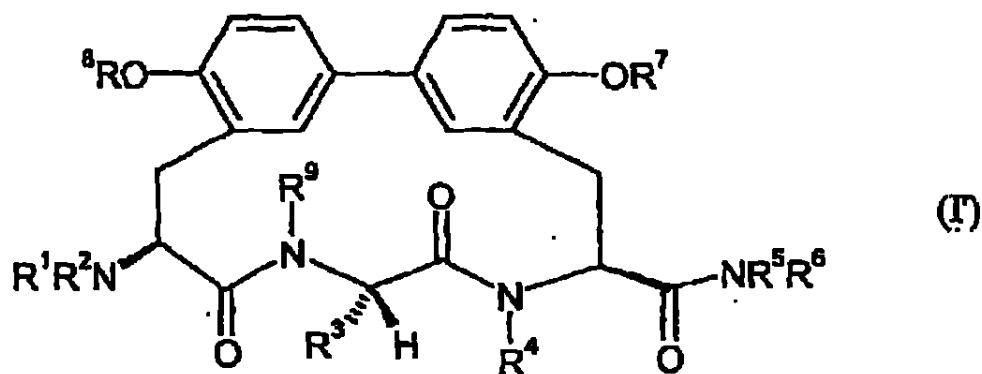
R^8 es igual a hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , y

5

R^9 es igual a hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

- 10 2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la fórmula



en la que R^1 a R^9 presentan el mismo significado que en la fórmula (I).

- 15 3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

R^1 es igual a hidrógeno, alquilo o alquilcarbonilo,

R^2 es igual a hidrógeno,

330

- R³** es igual a alquilo o el grupo lateral de un aminoácido, en donde el alquilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R³⁻¹, en donde los sustituyentes R³⁻¹ se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, guanidino y amidino,
- 10 en donde cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1 ó 2 sustituyentes R³⁻², en donde los sustituyentes R³⁻² se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo y amino,
- 15 y en donde los grupos amino libres en el grupo lateral del aminoácido pueden estar sustituidos con alquilo,
- R^{3'}** es igual a hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈,
- 20 **R⁴** es igual a hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈,
- R⁵** es igual a hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o un resto aminoácido unido por amino,
- 25 en donde alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo

pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{5-1} , en donde los sustituyentes R^{5-1} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxí, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo,

en donde alquilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{5-2} , en donde los sustituyentes R^{5-2} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidroxí, amino, carboxilo y aminocarbonilo,

R^6 es igual a hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo, que puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{5-6} , en donde los sustituyentes R^{5-6} se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxí, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo,

R^7 es igual a hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo o cicloalquilo C_3-C_6 ,

R⁸ es igual a hidrógeno,

y

5

R⁹ es igual a hidrógeno.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque

10

R¹ es igual a hidrógeno,

R² es igual a hidrógeno,

15 R³ es igual a aminocarbonilmetilo, 3-aminoprop-1-ilo, 2-hidroxi-3-aminoprop-1-ilo, 1-hidroxi-3-aminoprop-1-ilo, 3-guanidinoprop-1-ilo, 2-aminocarboniletilo, 2-hidroxicarboniletilo, 4-aminobut-1-ilo, hidroximetilo, 2-hidroxi-2-ilo, 2-aminoetilo, 4-amino-3-hidroxi-1-ilo o (1-piperidin-3-il)-metilo,

20

R^{3'} es igual a hidrógeno,

R⁴ es igual a hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo o cicloalquilo,

25 R⁵ es igual a hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆,

333

en donde alquilo, cicloalquilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2 ó 3
sustituyentes R^{5-1} , en donde los sustituyentes R^{5-1} se seleccionan
independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno,
5 alquilo C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, alquil C_1-C_6 -amino,
dialquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a
10 miembros, heterociclilo de 5 a 7 miembros, hidroxí, alcoxi, carboxilo,
alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, amino-carbonilo, alquil C_1-C_6 -aminocarbonilo y
dialquil C_1-C_6 -aminocarbonilo,

10

R^5 es igual a hidrógeno o metilo,

o

15 R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un
piperidinilo o morfolinilo,

R^7 es igual a hidrógeno,

20 R^8 es igual a hidrógeno,

y

R^9 es igual a hidrógeno.

25

32/

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque

5 R¹ es igual a hidrógeno,

R² es igual a hidrógeno,

R³ es igual a 3-aminoprop-1-ilo o 2-hidroxi-3-aminoprop-1-ilo,

10

R^{3'} es igual a hidrógeno,

R⁴ es igual a hidrógeno o metilo,

15 R⁵ es igual a hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o ciclopropilo,

en donde alquilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁵⁻¹, en donde los sustituyentes R⁵⁻¹ se seleccionan independientemente unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, amino, hidroxilo, carboxilo, aminocarbonilo y fenilo,

20

R⁶ es igual a hidrógeno o metilo,

R⁷ es igual a hidrógeno,

25

335

R^8 es igual a hidrógeno,

.

y

5 R^9 es igual a hidrógeno.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^1 es igual a hidrógeno.

10 7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 y 6, caracterizado porque R^2 es igual a hidrógeno.

8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, 6 y 7, caracterizado porque R^3 es igual a 3-aminoprop-1-ilo o 2-hidroxi-3-amino-prop-1-ilo.

15

9. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 ó 6 a 8, caracterizado porque R^3 es igual a hidrógeno.

10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 ó 6 a 9,
20 caracterizado porque R^4 es igual a hidrógeno o metilo.

11. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 ó 6 a 10, caracterizado porque

25 R^5 es igual a hidrógeno, alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo,

en donde alquilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{5-1} ,
en donde los sustituyentes R^{5-1} se seleccionan independientemente
unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, amino, hidroxí,
5 carboxilo, aminocarbonilo y fenilo,

12. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 ó 6 a 11,
caracterizado porque R^6 es igual a hidrógeno o metilo.

10 13. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 ó 6 a 12,
caracterizado porque R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están
unidos forman un piperidinilo o morfolinilo.

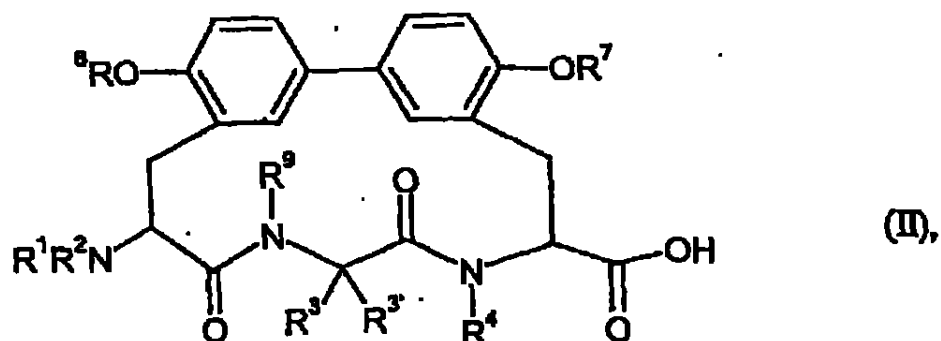
14. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 ó 6 a 13,
15 caracterizado porque R^7 es igual a hidrógeno.

15. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2, 6 a 14, caracterizado
porque R^8 es igual a hidrógeno.

20 16. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2, 6 a 15, caracterizado
porque R^9 es igual a hidrógeno.

17. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según
la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de
25 fórmula

337



en la que R^1 a R^4 y R^7 a R^8 presentan el significado dado en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula



en la que R^5 y R^6 presentan el significado dado en la reivindicación 1.

18. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 16 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

10

19. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 16 en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, farmacéuticamente inofensivo o excipientes del mismo tipo.

15

20. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades bacterianas.

20 21. Medicamento según la reivindicación 19 para el tratamiento y/o profilaxis

de infecciones bacterianas.

22. Procedimiento para la lucha contra infecciones bacterianas en humano y animales mediante administración de una cantidad efectiva antibacteriana de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 16.

MACROCICLOS DE AMIDA ANTIBACTERIANOS**Resumen**

5

La invención se refiere a macrociclos de amida antibacterianos y a procedimientos para su preparación así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de infecciones bacterianas.

10

340

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 106
FECHA : ENERO 3 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05003061 00000000 Folios: 340
Fecha (AMD): 2005-01-17 16:56:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758703	03/01/2005	45,625,400.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.
		TOTAL :	443,000.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Col 14033-841-01-5

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 85003061 00000000 Folios: 340
 Fecha (AMD): 2005-01-17 16:56:34
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FREE INCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	COMPLETA	INCOMPLETA
PATENTE DE INVENCION ☒	☐	☒
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☐	☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	☐	☒
- Descripción de la invención.	☐	☒
- Dibujos de ser estos pertinentes. ☒	☐	☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☐	☒
COMPLETA ☐	☐	INCOMPLETA ☐
DISEÑO INDUSTRIAL ☐	☐	☐
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	☐	☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	☐	☐
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	☐	☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	☐	☐
COMPLETA ☐	☐	INCOMPLETA ☐
ESQUEMA DE TRAZADO ☐	☐	☐
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	☐	☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	☐	☐
- Representación gráfica del esquema de trazado	☐	☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	☐	☐
COMPLETA ☐	☐	INCOMPLETA ☐

Firma Responsable:

Glenn M. Neva

Fecha:

2020
Bogotá D C

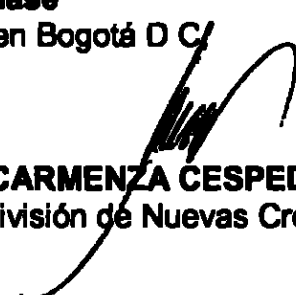
Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
BA ER HEALTHCARE AG.

REFERENCIA:	Radicación N°	05-3061
	Solicitud internacional	PCT/EP03/06078
	Fecha limite inicio fase nacional	2005-03-07
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1887
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C

31 ENE. 2005.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones (