



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 33 439 T2** 2006.05.04

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 291 353 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 33 439.2**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 024 560.1**

(96) Europäischer Anmeldetag: **02.09.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.03.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **01.06.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.05.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07H 17/08** (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

707776 **04.09.1996** **US**

888350 **03.07.1997** **US**

(73) Patentinhaber:

Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US

(74) Vertreter:

Schieber und Kollegen, 80469 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Or, Yat Sun, Watertown, US; Ma, Zhenkun, Gurnee,
US; Clark, Richard F., Gurnee, US; Chu, Daniel T.,
Santa Clara, US; Plattner, Jacob J., Berkeley, US**

(54) Bezeichnung: **6-o-Substituierte Ketoliden mit antibakteriellen Wirkung**

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

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

Beschreibung

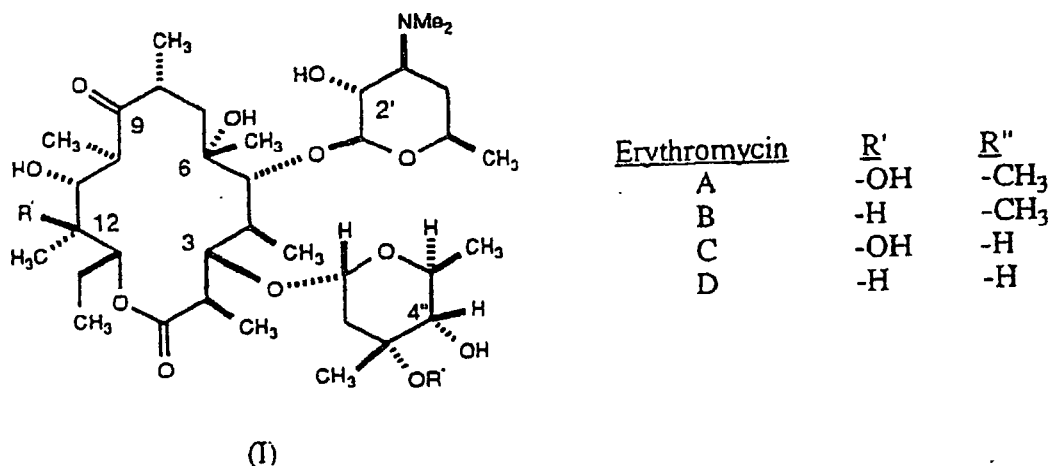
[0001] Diese Anmeldung ist eine Continuation-in-part der gleichzeitig anhängigen U.S.-Anmeldung Seriennr. 08/707,776, eingereicht am 4. September 1996.

Technisches Gebiet

[0002] Diese Erfindung betrifft neue halbsynthetische Makrolide mit antibakterieller Aktivität, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen umfassen, und ein medizinisches Behandlungsverfahren. Genauer betrifft diese Erfindung 6-O-substituierte Erythromycin-Ketolidderivate, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, und ein Verfahren zur Behandlung bakterieller Infektionen.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Erythromycine A bis D, dargestellt durch Formel (I),



sind gut bekannte und wirksame antibakterielle Wirkstoffe, die zur Behandlung und Vorbeugung einer bakteriellen Infektion weit verbreitet verwendet werden. Wie bei anderen antibakteriellen Wirkstoffen sind jedoch Bakterienstämme mit Resistenz oder nicht ausreichender Empfindlichkeit gegenüber Erythromycin identifiziert worden. Auch hat Erythromycin A nur schwache Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien. Daher besteht eine kontinuierliche Notwendigkeit, neue Erythromycin-Derivat-Verbindungen zu identifizieren, die verbesserte antibakterielle Wirkung haben, die über weniger Potential zur Entwicklung von Resistenz verfügen, die die gewünschte gramnegative Aktivität besitzen oder die unerwartete Selektivität gegenüber Ziel-Mikroorganismen haben. Folglich haben zahlreiche Forscher chemische Derivate von Erythromycin in einem Versuch hergestellt, um Analoga mit modifizierten oder verbesserten Profilen antibiotischer Wirkung zu gewinnen.

[0004] Das United States-Patent 5,444,051 offenbart 6-O-substituierte-3-Oxoerythromycin A-Derivate, in denen die Substituenten gewählt sind aus Alkyl, -CONH₂, -CONHC(O)-Alkyl und -CONHSO₂-Alkyl. Die PCT-Anmeldung WO 97/10251, veröffentlicht am 20. März 1997, offenbart 6-O-Methyl-3-descladinose-Erythromycin-derivate.

[0005] Die Europäische Patentanmeldung 596802, veröffentlicht am 11. Mai 1994, offenbart bicyclische 6-O-Methyl-3-oxoerythromycin A-Derivate.

[0006] Die PCT-Anmeldung WO 92/09614, veröffentlicht am 11. Juni 1992, offenbart tricyclische 6-O-Methylethromycin A-Derivate.

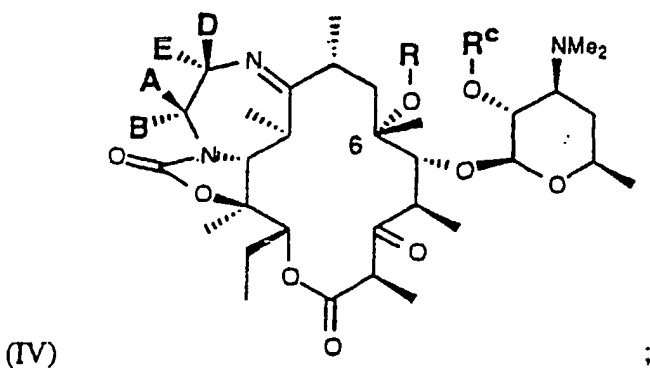
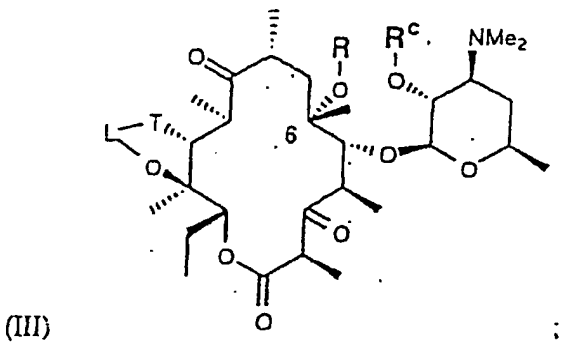
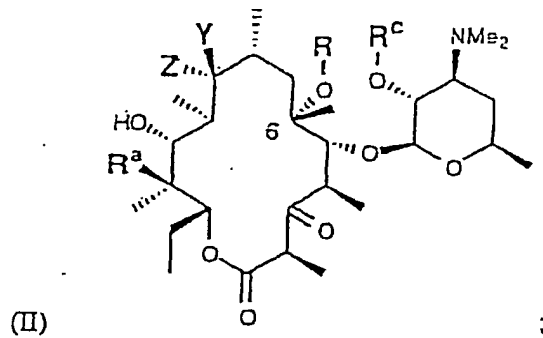
[0007] EP-A-0487411 betrifft Erythromycinderivate, deren Herstellung, gewonnene Intermediate und deren Anwendung als Medikamente. Die darin offenbarten Erythromycin-Analogs umfassen jedoch nicht die C₉N-C₁₁N-Brücken-bildende Gruppe.

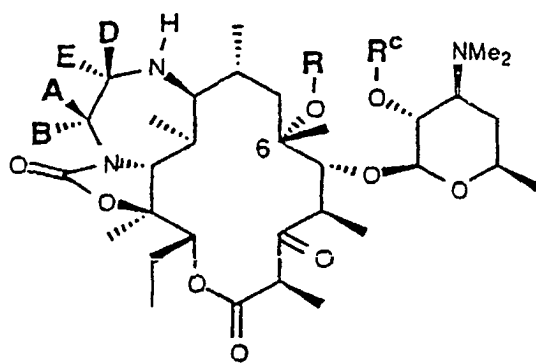
[0008] WO-A-9717356 offenbart tricyclische Erythromycinverbindungen und pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester davon; es gibt jedoch keine spezifische Offenbarung, worin der Substituent R etwas anderes als OCH₃ ist.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Die vorliegende Erfindung stellt eine neue Klasse von 6-O-substituierten Erythromycinderivaten mit erhöhter Säurebeständigkeit im Vergleich zu Erythromycin A und 6-O-Methylerythromycin A und verstärkter Wirkung auf gramnegative Bakterien und Makrolid-resistente grampositive Bakterien bereit.

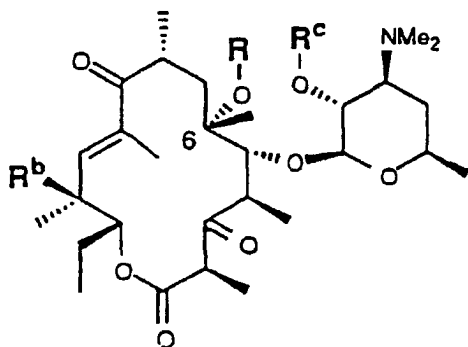
[0010] In einer Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung Verbindungen, die gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus





(IV-A)

und



(V)

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Ester oder Prodrug davon,
 worin
 entweder

Y und Z zusammengenommen eine Gruppe X definieren,
 worin

X gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- (1) =O,
- (2) =N-OH,
- (3) =N-O-R¹, worin R¹ gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
 - (a) unsubstituiertem C₁-C₁₂-Alkyl,
 - (b) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit Aryl,
 - (c) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit substituiertem Aryl,
 - (d) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit Heteroaryl,
 - (e) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit substituiertem Heteroaryl,
 - (f) C₃-C₁₂-Cycloalkyl und
 - (g) -Si-(R²)(R³)(R⁴), worin R², R³ und R⁴ jeweils unabhängig gewählt sind aus C₁-C₁₂-Alkyl und Aryl; und
 - (4) =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, worin R¹ wie zuvor definiert ist und R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
 - (a) Wasserstoff,
 - (b) unsubstituiertem C₁-C₁₂-Alkyl,
 - (c) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit Aryl,
 - (d) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit substituiertem Aryl,
 - (e) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit Heteroaryl
 und
 - (f) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit substituiertem Heteroaryl
 oder
 R⁵ und R⁶, zusammengenommen mit dem Atom, an welches sie gebunden sind, einen C₃-C₁₂-Cycloalkylring bilden;

oder

eines von Y und Z Wasserstoff ist und das andere gewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus

- (1) Wasserstoff,

(2) Hydroxy,

(3) geschütztem Hydroxy und

(4) NR^7R^8 , worin R^7 und R^8 unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder R_7 und R_8 zusammengenommen werden mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, um einen 3- bis 7-gliedrigen Ring zu bilden, der, wenn der Ring ein 5- bis 7-gliedriger Ring ist, wahlweise eine Heterofunktion enthalten kann, die gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})-$, $-\text{N}(\text{Aryl})-$, $-\text{N}(\text{Aryl-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})-$, $-\text{N}(\text{substituiertem-Aryl-C}_1\text{C}_6\text{-alkyl})-$, $-\text{N}(\text{Heteroaryl})-$, $-\text{N}(\text{Heteroaryl-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})-$, $-\text{N}(\text{substituiertem-Heteroaryl-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})-$ und $-\text{S}-$ oder $-\text{S}(\text{O})_n-$, worin n 1 oder 2 ist,

R^a Wasserstoff oder Hydroxy ist;

R^b gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, $-\text{O-C}(\text{O})-\text{NH}_2$ und $-\text{O-C}(\text{O})\text{-Imidazolyl}$;

R^c Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe ist;

L Methylen oder Carbonyl ist, vorausgesetzt, dass, wenn L Methylen ist, T $-\text{O}-$ ist,

T gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ und $-\text{N}(\text{W-R}^d)-$, worin

W abwesend ist oder gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-\text{O}-$, $-\text{NH-CO}-$, $-\text{N-CH}-$ und $-\text{NH}-$;

und

R^d gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

(1) Wasserstoff,

(2) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, gewählt aus der Gruppe bestehend aus

(a) Aryl,

(b) substituiertem Aryl,

(c) Heteroaryl,

(d) substituiertem Heteroaryl,

(e) Hydroxy,

(f) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$,

(g) NR^7R^8 , worin R^7 und R^8 wie zuvor definiert sind,

und

(h) $-\text{CH}_2\text{-M-R}^9$,

worin M gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

(i) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,

(ii) $-\text{NH-C}(\text{O})-$,

(iii) $-\text{NH}-$,

(iv) $-\text{N}=\text{N}-$,

(v) $-\text{N}(\text{CH}_3)-$,

(vi) $-\text{NH-C}(\text{O})-\text{O}-$,

(vii) $-\text{NH-C}(\text{O})-\text{NH}-$,

(viii) $-\text{O-C}(\text{O})-\text{NH}-$,

(ix) $-\text{O-C}(\text{O})-\text{O}-$,

(x) $-\text{O}-$,

(xi) $-\text{S}(\text{O})_n-$, worin n 0, 1 oder 2 ist,

(xii) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,

(xiii) $-\text{O-C}(\text{O})-$

und

(xiv) $-\text{C}(\text{O})-$,

und

R^9 gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

(i) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, wahlweise substituiert mit einem Substituenten gewählt aus der Gruppe bestehend aus

(aa) Aryl,

(bb) substituiertem Aryl,

(cc) Heteroaryl und

(dd) substituiertem Heteroaryl,

(ii) Aryl,

(iii) substituiertem Aryl,

(iv) Heteroaryl,

(v) substituiertem Heteroaryl

und

(vi) Heterocycloalkyl,

(3) $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$,

(4) Aryl,

- (5) substituiertem Aryl,
- (6) Heteroaryl und
- (7) substituiertem Heteroaryl;

R ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus

(1) Methyl, substituiert mit einem Anteil gewählt aus der Gruppe bestehend aus

- (a) CN,
- (b) F,
- (c) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ worin R^{10} $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ oder Aryl-substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ oder Heteroaryl-substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ ist,
- (d) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$, worin n 0, 1 oder 2 und R^{10} wie zuvor definiert ist,
- (e) $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, worin R^{10} wie zuvor definiert ist,
- (f) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, worin R^{11} und R^{12} unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ substituiert mit Aryl, substituiertem Aryl, Heteroaryl, substituiertem Heteroaryl,
- (g) Aryl,
- (h) substituiertem Aryl,
- (i) Heteroaryl

und

(j) substituiertem Heteroaryl,

(2) $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$,

(3) $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, gewählt aus der Gruppe bestehend aus

- (a) Halogen,
- (b) Hydroxy,
- (c) $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$,
- (d) $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-C}_1\text{-C}_3\text{-alkoxy}$,
- (e) Oxo,
- (f) $-\text{N}_3$,
- (g) $-\text{CHO}$,
- (h) $\text{O-SO}_2\text{-}$ (substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$),
- (i) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, worin R^{13} und R^{14} gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
- (i) Wasserstoff,
- (ii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$,
- (iii) substituiertem $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$,
- (iv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkenyl}$,
- (v) substituiertem $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkenyl}$,
- (vi) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkynyl}$,
- (vii) substituiertem $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkynyl}$,
- (viii) Aryl,
- (ix) $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$,
- (x) substituiertem $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$,
- (xi) substituiertem Aryl,
- (xii) Heterocycloalkyl,
- (xiii) substituiertem Heterocycloalkyl,
- (xiv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, substituiert mit Aryl,
- (xv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, substituiert mit substituiertem Aryl,
- (xvi) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, substituiert mit Heterocycloalkyl,
- (xvii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, substituiert mit substituiertem Heterocycloalkyl,
- (xviii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, substituiert mit $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$,
- (xix) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, substituiert mit substituiertem $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$,
- (xx) Heteroaryl,
- (xxi) substituiertem Heteroaryl,
- (xxii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, substituiert mit Heteroaryl, und
- (xxiii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, substituiert mit substituiertem Heteroaryl,

oder

R^{13} und R^{14} zusammengenommen werden mit dem Atom, an welches sie gebunden sind, um einen 3–10-gliedrigen Heterocycloalkylring zu bilden, der mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

- (i) Halogen,
- (ii) Hydroxy,

- (iii) C₁-C₃-Alkoxy,
- (iv) C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-alkoxy,
- (v) Oxo,
- (vi) C₁-C₃-Alkyl,
- (vii) Halo-C₁-C₃-alkyl
und
- (viii) C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-alkyl,
- (j) -CO₂R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
- (k) -C(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie zuvor definiert sind,
- (l) =N-O-R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
- (m) -C≡N,
- (n) O-S(O)_nR¹⁰, worin n 0, 1 oder 2 ist und R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
- (o) Aryl,
- (p) substituiertem Aryl,
- (q) Heteroaryl,
- (r) substituiertem Heteroaryl,
- (s) C₃-C₈-Cycloalkyl,
- (t) substituiertem C₃-C₈-Cycloalkyl,
- (u) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit Heteroaryl,
- (v) Heterocycloalkyl,
- (w) substituiertem Heterocycloalkyl,
- (x) NHC(O)R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
- (y) NHC(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie zuvor definiert sind,
- (z) =N-NR¹³R¹⁴, worin R¹³ und R¹⁴ wie zuvor definiert sind,
- (aa) =N-R⁹, worin R⁹ wie zuvor definiert ist,
- (bb) =N-NHC(O)R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
und
- (cc) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie zuvor definiert sind;
- (4) C₃-Alkenyl, substituiert mit einem Anteil gewählt aus der Gruppe bestehend aus
 - (a) Halogen,
 - (b) -CHO,
 - (c) -CO₂R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
 - (d) -C(O)-R⁹, worin R⁹ wie zuvor definiert ist,
 - (e) -C(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie zuvor definiert sind,
 - (f) -C≡N,
 - (g) Aryl,
 - (h) substituiertem Aryl,
 - (i) Heteroaryl,
 - (j) substituiertem Heteroaryl,
 - (k) C₃-C₇-Cycloalkyl
und
 - (l) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit Heteroaryl,
- (5) C₄-C₁₀-Alkenyl;
- (6) C₄-C₁₀-Alkenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten gewählt aus der Gruppe bestehend aus
 - (a) Halogen,
 - (b) C₁-C₃-Alkoxy,
 - (c) Oxo,
 - (d) -CHO;
 - (e) -CO₂R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
 - (f) -C(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie zuvor definiert sind,
 - (g) -NR¹³R¹⁴, worin R¹³ und R¹⁴ wie zuvor definiert sind,
 - (h) =N-O-R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
 - (i) -C≡N,
 - (j) O-S(O)_nR¹⁰, worin n 0, 1 oder 2 und R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
 - (k) Aryl,
 - (l) substituiertem Aryl,
 - (m) Heteroaryl,
 - (n) substituiertem Heteroaryl,
 - (o) C₃-C₇-Cycloalkyl,

- (p) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit Heteroaryl,
- (q) NHC(O)R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
- (r) NHC(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie zuvor definiert sind,
- (s) =N-NR¹³R¹⁴, worin R¹³ und R¹⁴ wie zuvor definiert sind,
- (t) =N-R⁹, worin R⁹ wie zuvor definiert ist,
- (u) =N-NHC(O)R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
- und
- (v) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie zuvor definiert sind;
- (7) C₃-C₁₀-Alkynyl
- und
- (8) C₃-C₁₀-Alkynyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, gewählt aus der Gruppe bestehend aus
 - (a) Trialkylsilyl,
 - (b) Aryl,
 - (c) substituiertem Aryl,
 - (d) Heteroaryl
 - und (e) substituiertem Heteroaryl

und

A, B, D und E, vorausgesetzt, dass mindestens zwei von A, B, D und E Wasserstoff sind, unabhängig gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) Wasserstoff;
- (b) C₁-C₆-Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, gewählt aus der Gruppe bestehend aus:
 - (i) Aryl;
 - (ii) substituiertem Aryl;
 - (iii) Heteroaryl;
 - (iv) substituiertem Heteroaryl;
 - (v) Heterocycloalkyl;
 - (vi) Hydroxy;
 - (vii) C₁-C₆-Alkoxy;
 - (viii) Halogen, bestehend aus Br, Cl, F oder I, und
 - (ix) NR⁷R⁸, worin R⁷ und R⁸ wie zuvor definiert sind,
- (c) C₃-C₇-Cycloalkyl;
- (d) Aryl;
- (e) substituiertem Aryl;
- (f) Heteroaryl;
- (g) substituiertem Heteroaryl;
- (h) Heterocycloalkyl und
- (i) einer Gruppe gewählt aus der Option (b) oben, weiter substituiert mit -M-R⁹, worin M und R⁹ wie zuvor definiert sind,

oder

ein beliebiges Paar von Substituenten, bestehend aus AB, AD, AE, BD, BE oder DE, wird zusammengenommen mit dem Atom oder den Atomen, an welche(s) sie gebunden sind, um einen 3- bis 7-gliedrigen Ring zu bilden, der wahlweise eine Heterofunktion enthält, die gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -O-, -NH-, -N(C₁-C₆-Alkyl)-, -N(Aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituiertem-Aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituiertem-Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)-, -S- oder -S(O)_n-, worin n 1 oder 2 ist, -C(O)-NH-, -C(O)-NR¹², worin R¹² wie zuvor definiert ist, -NH-C(O)-, -NR¹²-C(O)-, worin R¹² wie zuvor definiert ist, und -C(=NH)-NH-.

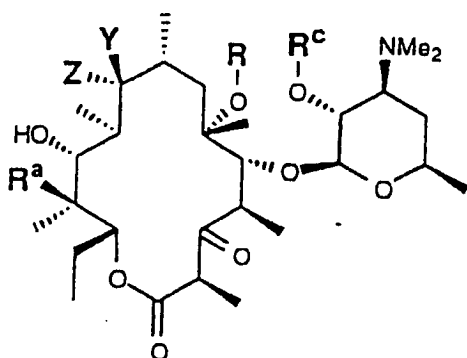
[0011] Die vorliegende Erfindung stellt auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung wie oben definiert in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger umfassen.

[0012] Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Behandlung bakterieller Infektionen in einem Wirtstier, das eine solche Behandlung benötigt, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung wie oben definiert an ein Säugetier, das eine solche Behandlung benötigt, umfasst.

[0013] In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung werden Verfahren für die Herstellung 6-O-substituierter Makrolidderivate mit der Formel (II), (III), (IV), (IV-A) und (V) oben bereitgestellt.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0014] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen mit der Formel II,



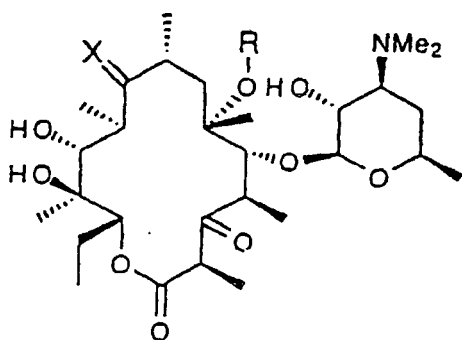
(II)

worin X, Y, R, R^a und R^c wie zuvor beschrieben sind.

[0015] Eine repräsentative Verbindung der Formel II ist die Verbindung der Formel (II), R^a ist OH, R^c ist Benzoyl, R ist Allyl.

[0016] In einer bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel II der Erfindung sind Verbindungen, worin R^a Hydroxy und R^c Wasserstoff ist.

[0017] In einer bevorzugteren Ausführungsform der Verbindungen der Formel II der Erfindung sind Verbindungen mit der Formel VIII,



VIII

worin X O oder NOH ist und R wie zuvor definiert ist.

[0018] Verbindungen, die repräsentativ sind für diese Ausführungsform, schließen folgende ein, sind aber nicht darauf beschränkt:

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist Allyl;

Verbindung der Formel (VIII): X ist NOH, R ist Allyl;

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist Propyl;

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CHO;

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH=NOH;

Verbindung der Formel (VIII): X ist NOH, R ist -CH₂CH=NOH;

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CN;

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂NH₂;

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂NHCH₂-Phenyl;

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-Phenyl;

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂NHCH(CO₂CH₃)CH₂-Phenyl;

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂NHCH₂-(4-Pyridyl);

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂NHCH₂-(4-Chinolyl);

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH=CH-Phenyl;

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂CH₂-Phenyl;

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH=CH-(4-Methoxyphenyl);

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH=CH-(4-Chlorphenyl);

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH=CH-(3-Chinolyl);

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{OH}$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (1-Morpholinyl);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{F}$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist -Cyclopropyl;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2$ -Cyclopropyl;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2$ -(4-Nitrophenyl);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2$ -(4-Chlorphenyl);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2$ -(4-Methoxyphenyl);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2$ -(4-Cyanophenyl);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHSO}_2$ -Phenyl;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2$ -(2-Pyridyl);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2$ -(3-Pyridyl);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2$ -(4-Pyridyl);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2$ -(4-Chinoly);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{NO}_2$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -Phenyl;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{Cl}$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ -Phenyl;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$;
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-Chinoly);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-Chinoly);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$ -(5-Chinoly);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(5-Chinoly);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-Benzoxazolyl);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(7-Benzimidazolyl);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist CH_2 -(3-Iodophenyl);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist CH_2 -(2-Naphthyl);
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ -(4-Fluorphenyl) und
 Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CN}$.

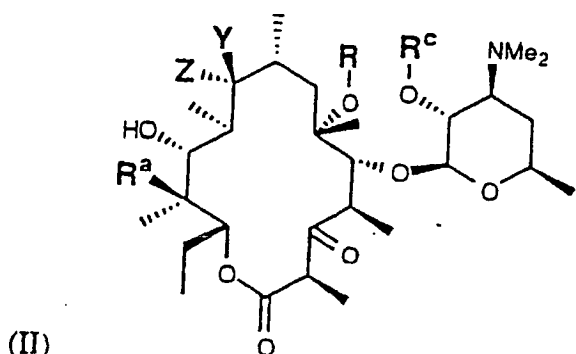
[0019] Bevorzugte Verbindungen der Formel VIII sind gewählt aus der Gruppe bestehend aus:

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist Allyl;

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -Phenyl; und

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinolyl})$.

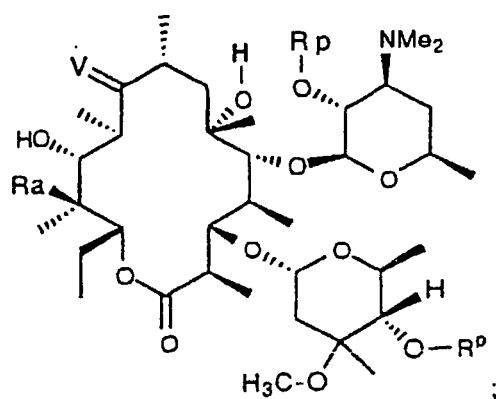
[0020] In einer Ausführungsform der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 6-O-substituierten Makrolidverbindungen mit der Formel:



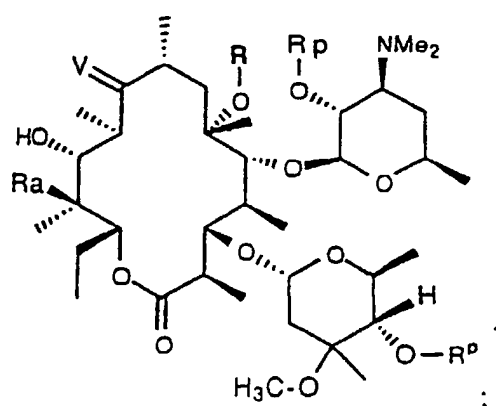
worin entweder

Y, Z, R^a , R^c und R wie zuvor definiert sind, wobei das Verfahren Folgendes umfasst:

(a) Behandlung einer Verbindung, die folgende Formel hat:

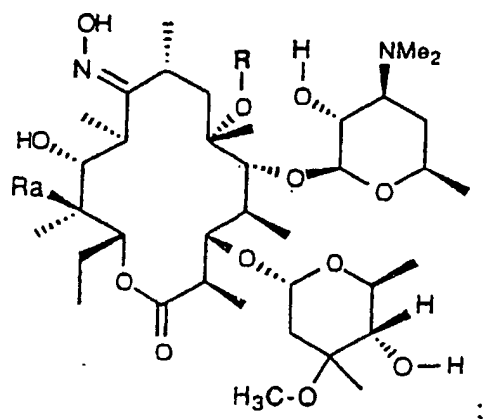


worin R^p eine Hydroxyschutzgruppe ist und $V = \text{N-O-R}^1$ oder $=\text{N-O-C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{-O-R}^1$ ist, worin R^1 , R^9 und R^{10} wie zuvor definiert sind, mit einer Base in einem aprotischen Lösungsmittel, gefolgt von Behandlung mit einem Alkylierungsmittel, um eine Verbindung mit folgender Formel zu ergeben:



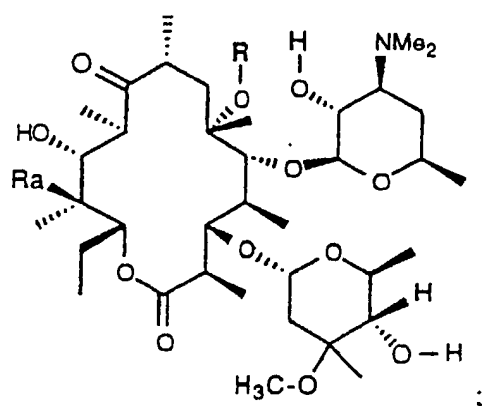
worin R^a und R^p wie zuvor definiert sind, $V = \text{N-O-R}^1$ oder $=\text{N-O-C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{-O-R}^1$ ist, worin R^1 , R^5 und R^6 wie zuvor definiert sind und R die „Alkylgruppe“ ist, die von dem entsprechenden Alkylierungsmittel abgeleitet ist;

(b) Entschützen der 2'- und 4''-Hydroxylgruppen, um eine Verbindung mit folgender Formel zu ergeben:

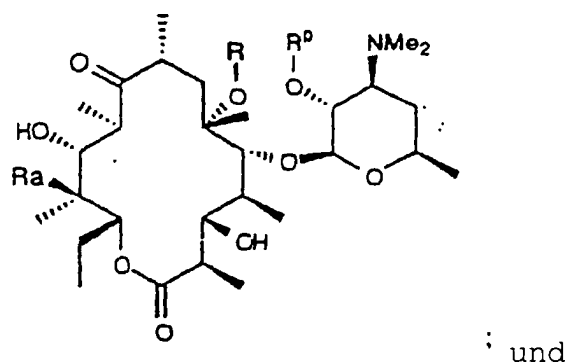


worin R^a wie zuvor definiert ist und R die „Alkylgruppe“ ist, die von dem entsprechenden Alkylierungsmittel abgeleitet ist;

(c) Desoximierung in Gegenwart einer Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, um die gewünschte Intermediatverbindung zu ergeben, die folgende Formel hat:



(d) Entfernen des Cladinoseanteils durch Hydrolyse mit Säure und Schützen der 2'-Hydroxylgruppe durch Behandlung mit einem Hydroxyschutz-Reagens, um eine 3-Hydroxy-Erythromycinverbindung mit folgender Formel zu ergeben:

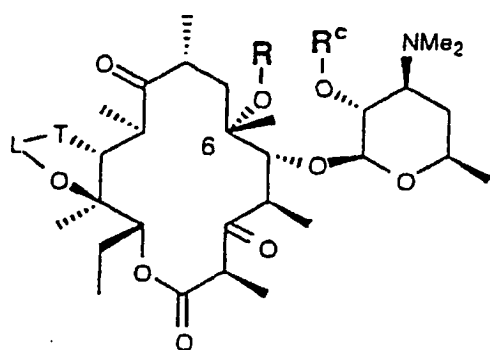


(e) Oxidieren der 3-Hydroxygruppe, wahlweise Entschützen der 2'-Hydroxylgruppe und Isolieren der gewünschten Verbindung.

[0021] In einer bevorzugten Ausführungsform des unmittelbar oben beschriebenen Verfahrens wird in Schritt (a) die Base gewählt aus der Gruppe bestehend aus Kaliumhydroxid, Cäsiumhydroxid, Tetraalkylammoniumhydroxid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Kaliumisopropoxid, Kalium-tert-butoxid und Kaliumisobutoxid, das Alkylierungsmittel wird gewählt aus der Gruppe bestehend aus Allylbromid, Propargylbromid, Benzylbromid, 2-Fluorethylbromid, 4-Nitrobenzylbromid, 4-Chlorbenzylbromid, 4-Methoxybenzylbromid, α -Brom-p-tolunitril, Cinnamylbromid, Methyl-4-bromcrotonat, Crotylbromid, 1-Brom-2-penten, 3-Brom-1-propenylphenylsulfon, 3-Brom-1-trimethylsilyl-1-propin, 3-Brom-2-octin, 1-Brom-but-2-in, 2-Picolylchlorid, 3-Picolylchlorid, 4-Picolylchlorid, 4-Brommethylchinolin, Bromacetonitril, Epichlorhydrin, Bromfluormethan, Bromnitromethan, Methylbromacetat, Methoxymethylchlorid, Bromacetamid, 2-Bromacetophenon, 1-Brom-2-butanon, Bromchlormethan, Brommethylphenylsulfon, 1,3-Dibrom-1-propen, Allyl-O-tosylat, 3-Phenylpropyl-O-trifluormethansulfonat

und n-Butyl-O-methansulfonat, und die Reaktion wird durchgeführt bei einer Temperatur von ungefähr -15°C bis ungefähr 50°C für einen Zeitraum von 0,5 Stunden in 10 Tagen; in Schritt (b) wird das Entschützen mit Hilfe von Essigsäure in Wasser und Acetonitril durchgeführt; und in Schritt (c) ist das Desoximierungsreagens eine anorganische Schwefeloxidverbindung, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydrogensulfid, Natriumpyrosulfat, Natriumthiosulfat, Natriumsulfat, Natriumsulfit, Natriumhydrogensulfid, Natriummetabisulfid, Natriumdithionat, Kaliumthiosulfat und Kaliummetabisulfid, oder ein anorganisches Nitritsalz in Gegenwart einer Säure, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumnitrit und Kaliumnitrit, und das Lösungsmittel ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser, Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Trimethylsilanol oder eine Mischung aus einem oder mehreren davon; in Schritt (d) ist das Hydroxyschutzreagens gewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Trialkylsilylhalogenid, einem Acylanhydrid oder einem Acylhalogenid; in Schritt (e) ist das Oxidationsmittel gewählt aus N-Chlorsuccinimid-dimethylsulfid und Carbodiimid-dimethylsulfoxid, und das optionale Entschützen wird durchgeführt durch Rühren in Methanol.

[0022] In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen mit der Formel III,



(III)

worin R, R^c, L und T wie zuvor beschrieben sind.

[0023] Bevorzugte Verbindungen mit der Formel III sind solche gewählt aus der Gruppe bestehend aus:

Verbindung der Formel (III); R ist Acetyl, L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

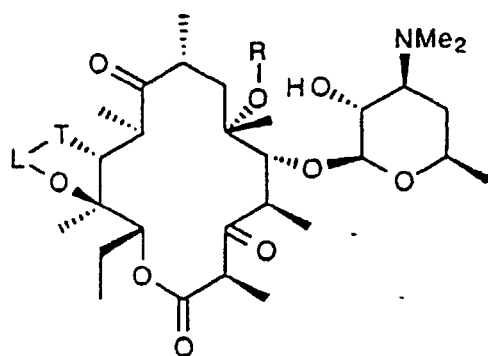
Verbindung der Formel (III); R^c ist Acetyl, L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$;

Verbindung der Formel (III); R^c ist Benzoyl, L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$;

Verbindung der Formel (III); R^c ist Propanoyl, L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$ und

Verbindung der Formel (III); R^c ist Ethylsuccinoyl, L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$.

[0024] In einer bevorzugteren Ausführungsform der Verbindungen der Formel III der Erfindung sind Verbindungen mit der Formel IX,



(IX)

worin L, T und R oben definiert sind.

[0025] Verbindungen, die für diese Ausführungsform repräsentativ sind, schließen Folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt:

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{Phenyl}$;

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Phenyl}$;

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Chlorphenyl})$;

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$;

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist N (CH₂CH₂N(CH₃)₂), R ist -CH₂CH=CH₂;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist N (CH₂CH₂N(CH₃)₂), R ist -CH₂CH=CH-(3-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist N(CH₂CH=CH₂), R ist -CH₂CH=CH₂;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist N(CH₂CH=C-(3-Chinolyl)), R ist -CH₂CH=CH-(3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(3-Pyridyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(2-Naphthyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(4-Isochinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(3,4-Methyendioxyphenyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(8-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(5-Indolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(6-Chlor-3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(3,4-Ethyendioxyphenyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(3-Nitrophenyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(6-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(6-Nitrochinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(5-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(2-Methyl-6-chinolyl);
 Verbindung der Formel (III): L ist CO, T ist NH, R^o ist Acetyl; R ist -CH₂CH=CH-(3-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(5-Isochinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(7-Nitro-6-chinoxalyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(6-Amino-3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(1,8-Naphthyridin-3-yl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(6-(Acetylamino)-3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(3-Carbazolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(5-Benzimidazolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(3-Hydroxy-2-(N-(2-methoxyphenyl)amido)-7-naphthyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(6-Chinoxalyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(6-Hydroxy-3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(6-Methoxy-3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(5-Nitro-3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(8-Nitro-3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(2-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(4-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(4-Carboxyl-3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(6-Fluor-3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(6-Methoxycarbonyl-3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(6-Aminocarbonyl-3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(6-Cyano-3-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH-(3-Brom-6-chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂C(O)H;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHCH₂Phenyl;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHCH₂CH₂Phenyl;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂Phenyl;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂Phenyl;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂-(3-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHCH₂(3-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHCH₂(6-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NO(Phenyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂(Phenyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂(4-NO₂-Phenyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂(4-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂(2-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂(3-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂-(6-Chinolyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂-(1-Naphthyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂-(2-Naphthyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHOCH₂-(Phenyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHOCH₂-(4-NO₂-Phenyl);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂C(O)-Phenyl;

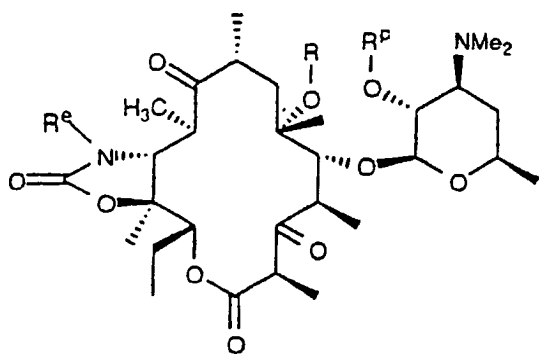
Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-(4\text{-F-Phenyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NNHC}(\text{O})\text{Phenyl}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-Chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-(2-(3\text{-Chinolyl})\text{cyclopropyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-Chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-Nitro-3-chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Phenyl}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Naphthyl}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-Naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-Methoxy-2-naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-Chlor-2-naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-Chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-Methyl-6-chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(5-(\text{N}-(2\text{-Pyridyl})\text{amino})\text{carbonyl})\text{furanyl}$);
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(1\text{-Phenylethenyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-(2,2\text{-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{-Phenyl}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NHNH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NHNH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NHNH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-Chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{Naphthyl}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2\text{-Furanyl})-6\text{-chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-Chlor-3-chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Chlor-2-trifluormethyl-6-chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(9\text{-Fluoren-2-yl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Benzoyl-2-naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-Methoxy-2-naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Phenyl-6-chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2\text{-Pyridyl})-6\text{-chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2\text{-Thiophenyl})-6\text{-chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Methylnaphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-}\beta\text{-D-Galactopyranosyl-2-naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-Chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Fluornaphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Biphenyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-Nitronaphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Pyrrolylphenyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Methoxy-2-naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3,5\text{-Dichlorphenyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2-(3\text{-Iodphenyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2-(3-(2\text{-Furanyl})\text{phenyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Hydroxy-2-naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6-(2\text{-Bromomethoxy})-2\text{-naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6-(2\text{-Tetrazolyl})\text{ethoxy-2-naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{Naphthyl}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-Phenylethenyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(5-(3\text{-Isoxazolyl})-2\text{-thiophenyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(1,3\text{-Dimethyl-2,4-dioxo-5-pyrimidinyl})$ und
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(5-(2\text{-Pyridyl})\text{aminocarbonyl-2-furanyl})$.

[0026] Bevorzugte Verbindungen der Formel IX sind diejenigen, die gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{Phenyl}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinolyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{Phenyl}$;

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $\text{N}(\text{CH}_3)$, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $\text{N}(\text{CH}_3)$, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)$, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)$, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Pyridyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-Naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Isochinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3,4\text{-Methylendioxyphenyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Nitrochinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Amino-3-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(1,8\text{-Naphthyridin-3-yl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-}(\text{Acetylamino})\text{-3-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Chinoxaliny})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Hydroxy-3-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Methoxy-3-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-Nitro-3-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-Nitro-3-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Carboxyl-3-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Fluor-3-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Methoxycarbonyl-3-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Aminocarbonyl-3-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-Cyano-3-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Brom-6-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}(3\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{-}(2\text{-}(3\text{-Chinoly})\text{cyclopropyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(3\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(6\text{-Nitro-3-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-Phenyl}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-Naphthyl}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(2\text{-Naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(6\text{-Methoxy-2-naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(6\text{-Chlor-2-naphthyl})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(6\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $\text{N}(\text{NH}_2)$, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $\text{N}(\text{NH}_2)$, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $\text{N}(\text{NH}_2)$, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}(3\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-Naphthyl}$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-}(2\text{-Pyridyl})\text{-6-chinoly})$;
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-Chinoly})$ und
 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}-(5\text{-}(3\text{-Isoxazolyl})\text{-2-thiophenyl})$.

[0027] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 6-O-substituierten Makrolidverbindungen mit der Formel:



worin R und R^P

R ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus

(1) Methyl, substituiert mit einem Anteil gewählt aus der Gruppe bestehend aus

(a) CN,

(b) F,

(c) -CO₂R¹⁰, worin R¹⁰ C₁-C₃-Alkyl oder Aryl-substituiertes C₁-C₃-Alkyl oder Heteroaryl-substituiertes C₁-C₃-Alkyl ist,

(d) S(O)_nR¹⁰, worin n 0, 1 oder 2 ist und R¹⁰ wie zuvor definiert ist,

(e) NHC(O)R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,

(f) NHC(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkyl, substituiert mit Aryl, substituiertem Aryl, Heteroaryl, substituiertem Heteroaryl,

(g) Aryl,

(h) substituiertem Aryl,

(i) Heteroaryl

und

(j) substituiertem Heteroaryl,

(2) C₂-C₁₀-Alkyl,

(3) C₂-C₁₀-Alkyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten gewählt aus der Gruppe bestehend aus

(a) Halogen,

(b) Hydroxy,

(c) C₁-C₃-Alkoxy,

(d) C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-alkoxy,

(e) Oxo,

(f) -N₃

(g) -CHO,

(h) O-SO₂- (substituiertem C₁-C₆-Alkyl),

(i) -NR¹³R¹⁴, worin R¹³ und R¹⁴ gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

(i) Wasserstoff,

(ii) C₁-C₁₂-Alkyl,

(iii) substituiertem C₁-C₁₂-Alkyl,

(iv) C₁-C₁₂-Alkenyl,

(v) substituiertem C₁-C₁₂-Alkenyl,

(vi) C₁-C₁₂-Alkynyl,

(vii) substituiertem C₁-C₁₂-Alkynyl,

(viii) Aryl,

(ix) C₃-C₈-Cycloalkyl,

(x) substituiertem C₃-C₈-Cycloalkyl,

(xi) substituiertem Aryl,

(xii) Heterocycloalkyl,

(xiii) substituiertem Heterocycloalkyl,

(xiv) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit Aryl,

(xv) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit substituiertem Aryl,

(xvi) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit Heterocycloalkyl,

(xvii) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit substituiertem Heterocycloalkyl,

(xviii) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit C₃-C₈-Cycloalkyl,

(xix) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit substituiertem C₃-C₈-Cycloalkyl,

(xx) Heteroaryl,

(xxi) substituiertem Heteroaryl,

- (xxii) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit Heteroaryl,
und
(xxiii) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit substituiertem Heteroaryl,
oder
R¹³ und R¹⁴ bilden zusammengenommen mit dem Atom, an welches sie gebunden sind, einen 3–10-glied-
rigen Heterocycloalkylring, der mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die unabhän-
gig gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
- (i) Halogen,
 - (ii) Hydroxy,
 - (iii) C₁-C₃-Alkoxy,
 - (iv) C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkoxy,
 - (v) Oxo,
 - (vi) C₁-C₃-Alkyl,
 - (vii) Halo-C₁-C₃-Alkyl
und
 - (viii) C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl,
 - (j) -CO₂R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
 - (k) -C(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie zuvor definiert sind,
 - (l) =N-O-R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
 - (m) -C≡N,
 - (n) O-S(O)_nR¹⁰, worin n 0, 1 oder 2 ist und R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
 - (o) Aryl,
 - (p) substituiertem Aryl,
 - (q) Heteroaryl,
 - (r) substituiertem Heteroaryl,
 - (s) C₃-C₈-Cycloalkyl,
 - (t) substituiertem C₃-C₈-Cycloalkyl,
 - (u) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit Heteroaryl,
 - (v) Heterocycloalkyl,
 - (w) substituiertem Heterocycloalkyl,
 - (x) NHC(O)R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
 - (y) NHC(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie zuvor definiert sind,
 - (z) =N-NR¹³R¹⁴, worin R¹³ und R¹⁴ wie zuvor definiert sind,
 - (aa) =N-R⁹, worin R⁹ wie zuvor definiert ist,
 - (bb) =N-NHC(O)R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
und
 - (cc) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie zuvor definiert sind,
- (4) C₃-Alkenyl, substituiert mit einem Anteil gewählt aus der Gruppe bestehend aus
- (a) Halogen,
 - (b) -CHO,
 - (c) -CO₂R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
 - (d) -C(O)-R⁹, worin R⁹ wie zuvor definiert ist,
 - (e) -C(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie zuvor definiert sind,
 - (f) -C≡N,
 - (g) Aryl,
 - (h) substituiertem Aryl,
 - (i) Heteroaryl,
 - (j) substituiertem Heteroaryl,
 - (k) C₃-C₇-Cycloalkyl
und
 - (l) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit Heteroaryl,
- (5) C₄-C₁₀-Alkenyl,
- (6) C₄-C₁₀-Alkenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, gewählt aus der Gruppe bestehend
aus
- (a) Halogen,
 - (b) C₁-C₃-Alkoxy,
 - (c) Oxo,
 - (d) -CHO,
 - (e) -CO₂R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
 - (f) -C(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie zuvor definiert sind,

- (g) $-NR^{13}R^{14}$, worin R^{13} und R^{14} wie zuvor definiert sind,
 (h) $=N-O-R^{10}$, worin R^{10} wie zuvor definiert ist,
 (i) $-C\equiv N$,
 (j) $O-S(O)_nR^{10}$, worin n 0, 1 oder 2 ist und R^{10} wie zuvor definiert ist,
 (k) Aryl,
 (l) substituiertem Aryl,
 (m) Heteroaryl,
 (n) substituiertem Heteroaryl,
 (o) C_3-C_7 -Cycloalkyl,
 (p) C_1-C_{12} -Alkyl, substituiert mit Heteroaryl,
 (q) $NHC(O)R^{10}$, worin R^{10} wie zuvor definiert ist,
 (r) $NHC(O)NR^{11}R^{12}$, worin R^{11} und R^{12} wie zuvor definiert sind,
 (s) $=N-NR^{13}R^{14}$, worin R^{13} und R^{14} wie zuvor definiert sind,
 (t) $=N-R^9$, worin R^9 wie zuvor definiert ist,
 (u) $=N-NHC(O)R^{10}$, worin R^{10} wie zuvor definiert ist,
 und
 (v) $=N-NHC(O)NR^{11}R^{12}$, worin R^{11} und R^{12} wie zuvor definiert sind;
 (7) C_3-C_{10} -Alkynyl
 und
 (8) C_3-C_{10} -Alkynyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, gewählt aus der Gruppe bestehend aus
 (a) Trialkylsilyl,
 (b) Aryl,
 (c) substituiertem Aryl,
 (d) Heteroaryl
 und
 (e) substituiertem Heteroaryl;

R^e ist H oder $W-R^d$, worin W abwesend oder gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-O-$, $-NH-CO-$, $-N=CH-$ und $-NH-$, und R^d ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus

- (1) Wasserstoff,
 (2) C_1-C_6 -Alkyl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, gewählt aus der Gruppe bestehend aus
 (a) Aryl,
 (b) substituiertem Aryl,
 (c) Heteroaryl,
 (d) substituiertem Heteroaryl,
 (e) Hydroxy,
 (f) C_1-C_6 -Alkoxy,
 (g) NR^7R^8 , worin R^7 und R^8 unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff und C_1-C_6 -Alkyl oder R^7 und R^8 mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, genommen werden, um einen 3- bis 7-gliedrigen Ring zu bilden, der, wenn der Ring ein 5- bis 7-gliedriger Ring ist, wahlweise eine Heterofunktion enthalten kann, die gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_6\text{-Alkyl})-$, $-N(\text{Aryl})-$, $-N(\text{Aryl}-C_1-C_6\text{-alkyl})-$, $-N(\text{substituiertem-Aryl}-C_1-C_6\text{-alkyl})-$, $-N(\text{Heteroaryl})-$, $-N(\text{Heteroaryl}-C_1-C_6\text{-alkyl})-$, $-N(\text{substituiertem-Heteroaryl}-C_1-C_6\text{-alkyl})-$ und $-S-$ oder $-S(O)_n-$, worin n 1 oder 2 ist,
 und
 (h) $-CH_2-M-R^9$,
 worin M gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
 (i) $-C(O)-NH-$,
 (ii) $-NH-C(O)-$,
 (iii) $-NH-$,
 (iv) $-N=$,
 (v) $-N(CH_3)-$,
 (vi) $-NH-C(O)-O-$,
 (vii) $-NH-C(O)-NH-$,
 (viii) $-O-C(O)-NH-$,
 (ix) $-O-C(O)-O-$,
 (x) $-O-$,
 (xi) $-S(O)_n-$, worin n 0, 1 oder 2 ist,
 (xii) $-C(O)-O-$,

(xiii) -O-C(O)-

und

(xiv) -C(O)-,

und

R⁹ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus:(i) C₁-C₆-Alkyl, wahlweise substituiert mit einem Substituenten, gewählt aus der Gruppe bestehend aus

(aa) Aryl,

(bb) substituiertem Aryl,

(cc) Heteroaryl und

(dd) substituiertem Heteroaryl,

(ii) Aryl,

(iii) substituiertem Aryl,

(iv) Heteroaryl,

(v) substituiertem Heteroaryl

und

(vi) Heterocycloalkyl,

(3) C₃-C₇-Cycloalkyl,

(4) Aryl,

(5) substituiertem Aryl,

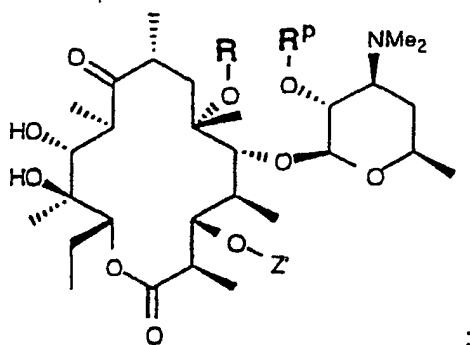
(6) Heteroaryl

und

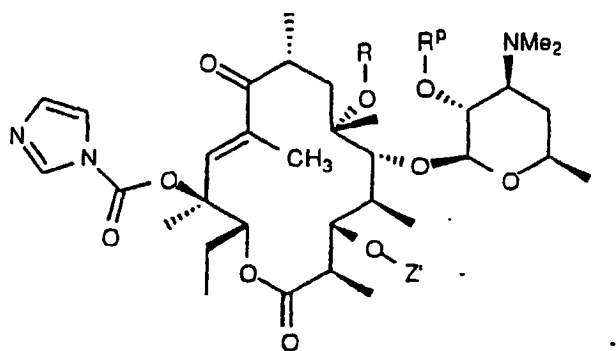
(7) substituiertem Heteroaryl,

wobei das Verfahren Folgendes umfasst:

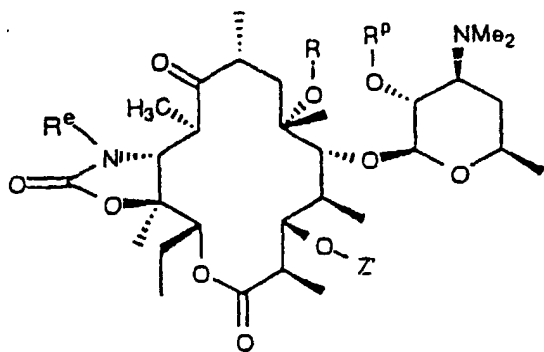
(a) Behandeln einer Verbindung mit der Formel



worin R wie zuvor definiert ist, R^P eine Hydroxylschutzgruppe ist und Z' 4"-Hydroxy-geschützte Cladinose ist, mit Natriumhexamethyldisilazid und Carbonyldiimidazol, um eine Verbindung mit folgender Formel zu ergeben:



(b) Behandeln der Verbindung aus Schritt (a) mit einem Reagens, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Ammoniak, R^e-NH₂, Hydrazin, substituiertem Hydrazin, Hydroxylamin und substituiertem Hydroxylamin, um eine Verbindung mit folgender Formel zu ergeben:



worin R^e H oder $W-R^d$ ist, worin W abwesend oder gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -O-, -NH-CO-, -N=CH- und -NH-, und R^d ist wie zuvor definiert,

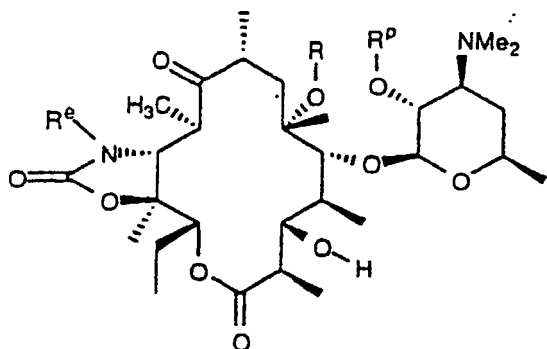
(c) wahlweise Behandeln der Verbindung aus Schritt (b), worin R^e H ist, mit einem Alkylierungsmittel, das die Formel R^d -Halogen hat, worin R^d wie zuvor definiert ist, um eine Verbindung mit der Formel zu ergeben, die in Schritt (b) dargestellt ist, worin R^e $W-R^d$ ist, W abwesend ist und R^d wie zuvor definiert ist;

(d) wahlweise Behandeln der Verbindung aus Schritt (b), worin R^e $W-R^d$ ist und W -NH- ist und R^d H ist, mit einem Alkylierungsmittel, das gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^d -Halogen, worin R^d wie zuvor definiert ist, um eine Verbindung mit der Formel zu ergeben, die in Schritt (b) dargestellt ist, worin R^e $W-R^d$ ist, W -NH- ist und R^d wie oben definiert ist;

(e) wahlweise Behandeln der Verbindung aus Schritt (b), worin R^e $W-R^d$ ist und W -NH- ist und R^d H ist, mit einem Acylierungsmittel, das gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^d -C(CO)-Halogen oder $(R^d-C(CO)-O)_2$, um eine Verbindung zu ergeben, worin R^e $W-R^d$ ist, W -NH-CO- ist und R^d wie oben definiert ist;

(f) wahlweise Behandeln der Verbindung aus Schritt (b), worin R^e $W-R^d$ ist und W -NH- ist und R^d H ist, mit einem Aldehyd, das die Formel R^d -CHO hat, worin R^d wie oben definiert ist, um eine Verbindung zu ergeben, worin R^e $W-R^d$ ist, W -N=CH- ist und R^d wie oben definiert ist;

(g) Entfernen des Cladinoseanteils durch Hydrolyse mit Säure, um eine Verbindung mit folgender Formel zu ergeben:



(h) Oxidieren der 3-Hydroxylgruppe und

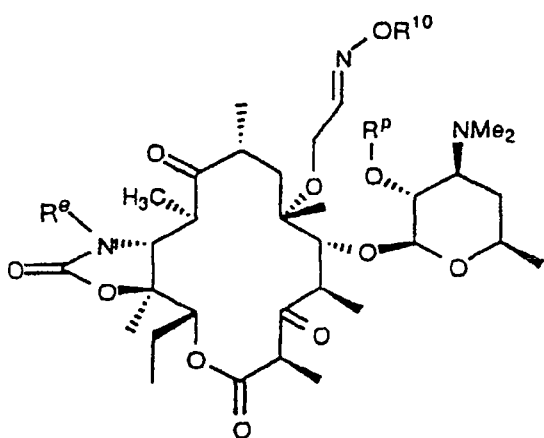
(i) wahlweise Entschützen und Isolieren der gewünschten Verbindung.

[0028] In einer bevorzugten Ausführungsform des unmittelbar oben erwähnten Verfahrens ist R eine Allyl- oder Propargylgruppe, substituiert mit einem Anteil gewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-Phenylethenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Fluorenyl, 2-Methyl-6-chinoly, 2-Naphthyl; 2-Phenylethenyl, 2-Chinoly, 3-(2-Furanyl)-6-chinoly, 3-(2-Pyridyl)-6-chinoly, 3-Chinoly, 3-(2-Thiophenyl)-6-chinoly, 3-Biphenyl, 3-Brom-6-chinoly, 3-Carbazoly, 3-Chlor-6-chinoly, 3-Cyano-6-chinoly, 3-Fluor-6-chinoly, 3-Hydroxy-2-(N-(2-methoxyphenyl)amido)-7-naphthyl, 3-Iodphenyl, 3-Methoxy-6-chinoly, 3-Nitrophenyl, 3-Phenyl-6-chinoly, 3-Chinoly, 4-Benzoxazoly, 4-Carboxyl-3-chinoly, 4-Chlor-2-trifluormethyl-6-chinoly, 4-Chlorphenyl, 4-Fluornaphthyl, 4-Fluorphenyl, 4-Isochinoly, 4-Methoxyphenyl, 4-Methylnaphthyl, 4-Pyridyl, 4-Pyrrolylphenyl, 4-Chinoly, 5-(2-Pyridyl)amino-carbonyl-2-furanyl, 5-(3-Isoxazoly)-2-thiophenyl, 5-Benzimidazoly, 5-Indoly, 5-Isochinoly, 5-Nitro-3-chinoly, 5-Nitronaphthyl, 5-(N-(2-Pyridyl)amino)carbonyl)furanyl, 5-Chinoly, 6-(Acetylamino)-3-chinoly, 6-(2-Tetrazoly)ethoxy-2-naphthyl, 6-(2-Bromethoxy)-2-naphthyl, 6-Amino-3-chinoly, 6-Aminocarbonyl-3-chinoly; 6- β -D-Galactopyranosyl-2-naphthyl, 6-Benzoyl-2-naphthyl, 6-Cyano-3-chinoly, 6-Fluor-3-chinoly, 6-Hydroxy-2-naphthyl, 6-Hydroxy-3-chinoly, 6-Methoxy-2-naphthyl, 6-Methoxy-3-chinoly, 6-Methoxycarbonyl-3-chinoly, 6-Nitrochinoly, 6-Chinoly, 6-Chinoxaliny, 7-Methoxy-2-naphthyl, 7-Nitro-6-chinoxaliny, 7-Chinoly, 8-Chlor-3-chinoly, 8-Nitro-3-chinoly, 8-Chinoly, 9-Oxofluoren-2-yl, 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-5-pyrimidiny,

1,8-Naphthyridin-3-yl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, Naphthyl und Phenyl, und in Schritt (b) ist das Reagens gewählt aus der Gruppe bestehend aus Ammoniak und R^e-NH_2 ; die fakultativen Schritte (c), (d) und (e) werden ausgelassen; und in Schritt (g) wird das Oxidationsmittel gewählt aus N-Chlorsuccinimid-dimethylsulfid und Carbodiimid-dimethylsulfoxid; und in Schritt (h) wird das wahlweise Entschützen durchgeführt durch Rühren in Methanol.

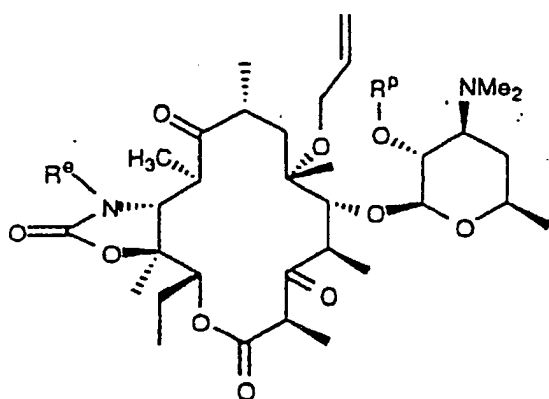
[0029] In einer bevorzugteren Ausführungsform des unmittelbar oben beschriebenen Verfahrens ist R eine Allyl- oder Propargylgruppe, substituiert mit einem Anteil gewählt aus der Gruppe bestehend aus 2-Methyl-6-chinoly, 2-Chinoly, 3-(2-Furanyl)-6-chinoly, 3-(2-Pyridyl)-6-chinoly, 3-Chinoly, 3-(2-Thiophenyl)-6-chinoly, 3-Brom-6-chinoly, 3-Chlor-6-chinoly, 3-Cyano-6-chinoly, 3-Fluor-6-chinoly, 3-Methoxy-6-chinoly, 3-Phenyl-6-chinoly, 3-Chinoly, 4-Carboxyl-3-chinoly, 4-Chlor-2-trifluormethyl-6-chinoly, 4-Isochinoliny, 4-Chinoly, 5-Isochinoly, 5-Nitro-3-chinoly, 5-Chinoly, 6-(Acetylamino)-3-chinoly, 6-Amino-3-chinoly, 6-Aminocarbonyl-3-chinoly, 6-Cyano-3-chinoly, 6-Fluor-3-chinoly, 6-Hydroxy-3-chinoly, 6-Methoxy-3-chinoly, 6-Methoxycarbonyl-3-chinoly, 6-Nitrochinoly, 6-Chinoly, 7-Chinoly, 8-Chlor-3-chinoly, 8-Nitro-3-chinoly und 8-Chinoly.

[0030] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der Formel

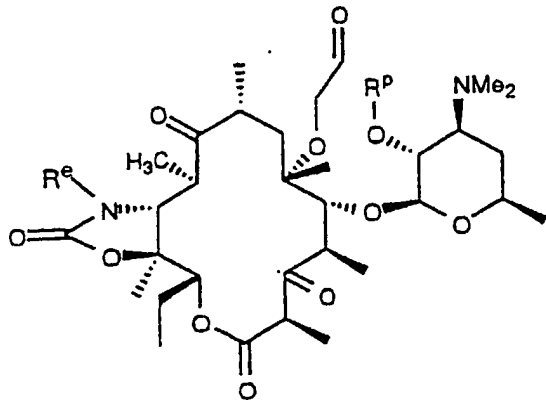


worin R^e H oder $W-R^d$ ist, worin W abwesend oder gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -O-, -NH-CO-, -N=CH- und -NH-, und R^d wie zuvor definiert ist und R^{10} H oder C_1-C_3 -Alkyl, Aryl-substituiertes C_1-C_3 -Alkyl oder Heteroaryl-substituiertes C_1-C_3 -Alkyl ist, wobei das Verfahren Folgendes umfasst:

(a) Behandeln einer Verbindung mit der Formel



mit Ozon, um eine Verbindung mit folgender Formel zu ergeben:

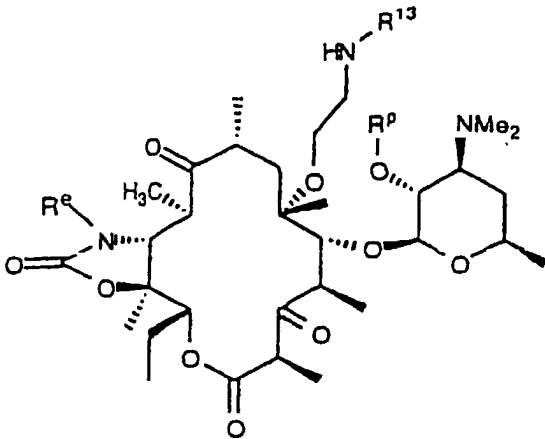


(b) Behandeln der Verbindung von Schritt (a) mit einer Hydroxylaminverbindung, die die Formel $\text{NH}_2\text{-O-R}^{10}$ hat, worin R^{10} wie zuvor definiert ist, und

(c) wahlweise Entschützen und Isolieren der gewünschten Verbindung.

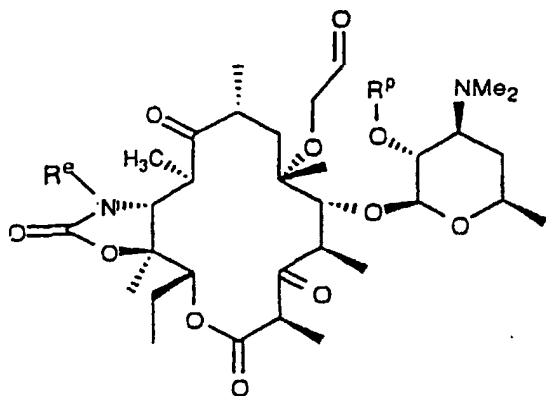
[0031] In einer bevorzugten Ausführungsform des unmittelbar oben erwähnten Verfahrens ist R^eH .

[0032] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der Formel



worin R^e H oder W-R^d ist, worin W abwesend oder gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-\text{O}-$, $-\text{NH-CO}-$, $-\text{N=CH}-$ und $-\text{NH}-$, und R^d wie oben definiert ist, wobei das Verfahren Folgendes umfasst:

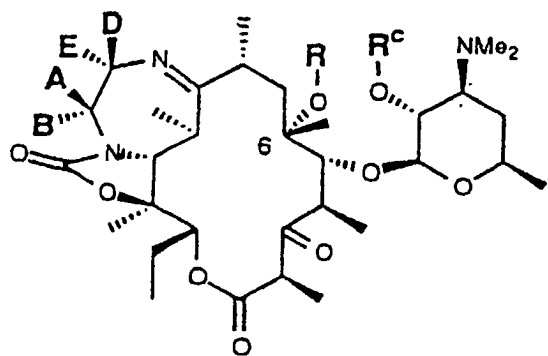
(a) reduktives Aminieren einer Verbindung mit der Formel



mit einer Aminverbindung, die die Formel $\text{NH}_2\text{-R}^{13}$ hat, worin R^{13} wie zuvor definiert ist; und

(b) wahlweise Entschützen und Isolieren der gewünschten Verbindung.

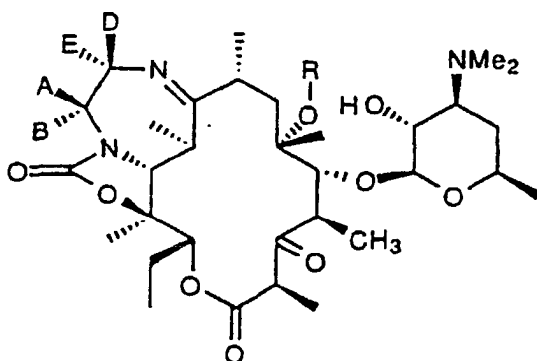
[0033] In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen mit der Formel IV,



(IV)

worin R, R^c, A, B, D und E wie zuvor definiert sind.

[0034] In einer bevorzugteren Ausführungsform der Verbindungen der Formel IV der Erfindung sind Verbindungen mit der Formel VII,



(VII)

worin A, B, D, E und R zuvor definiert sind.

[0035] Verbindungen, die repräsentativ für die Ausführungsform der Formel VII sind, schließen Folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt:

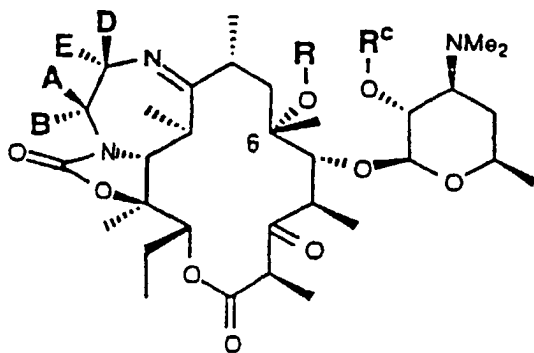
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist Allyl;
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH₂CH₃;
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH₂NH₂;
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH=NOH;
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH₂CH₂OH;
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂F;
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CN;
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH(OH)CN;
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂-Phenyl;
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂-(4-Pyridyl);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂-(4-Chinoly);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH=CH-(4-Pyridyl);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH=CH-(4-Chlorphenyl);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH=CH-(4-Fluorphenyl);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH=CH-(4-Methoxyphenyl);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH₂CH₂-Phenyl;
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH=CH-(4-Pyridyl);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH₂CH₂-(4-Pyridyl);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH=CH-(4-Chinoly);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH₂CH₂-(4-Chinoly);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH=CH-(5-Chinoly);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH₂CH₂-(5-Chinoly);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH=CH-(4-Benzoxazolyl);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH=CH-(4-Benzimidazolyl);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH=CH-(8-Chinoly);
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH₂NHCH₂-Phenyl;
- Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH₂NHCH₂-(4-Pyridyl);

Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-(4\text{-Chinoly})$;
 Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{-Phenyl})\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;
 Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-(2\text{-Chlorphenyl})$;
 Verbindung der Formel (VII): A, B und E sind H, D ist Benzyl, R ist Allyl;
 Verbindung der Formel (VII): A ist Benzyl, B, D und E sind H, R ist Allyl;
 Verbindung der Formel (VII): A und E sind Phenyl, B und D sind H, R ist Allyl;
 Verbindung der Formel (VII): A ist Methyl, B, D und E sind H, R ist Allyl;
 Verbindung der Formel (VII): A und D sind Methyl, B und E sind H, R ist Allyl;
 Verbindung der Formel (VII): A und E zusammengefasst sind $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, B und D sind H, R ist Allyl;
 Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$; und
 Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist 3-(3-Chinoly)propyl.

[0036] Bevorzugte Verbindungen mit der Formel VII sind diejenigen in der Gruppe bestehend aus:

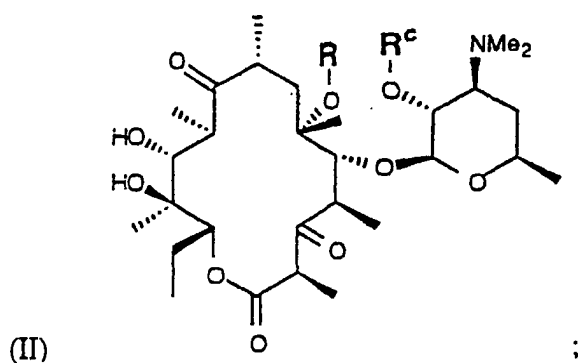
Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist Allyl;
 Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$; und
 Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-Chinoly})$.

[0037] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der Formel IV

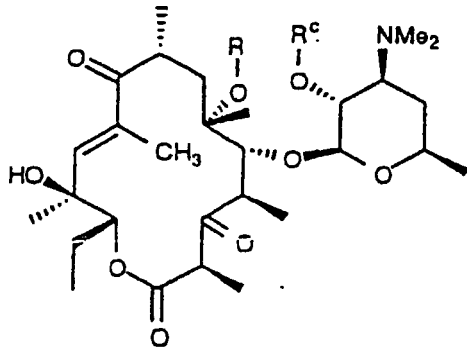


worin R^c , R, A, B, D und E wie zuvor definiert sind,
 wobei das Verfahren Folgendes umfasst:

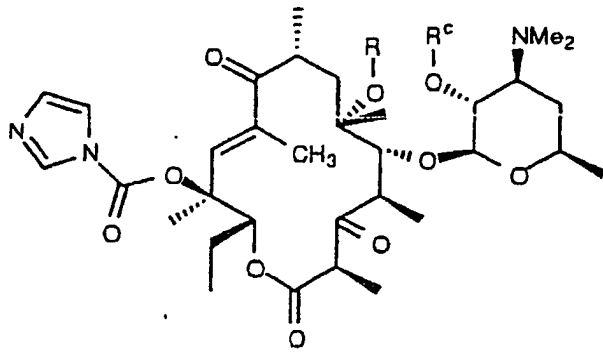
(a) Behandeln einer Verbindung mit der Formel



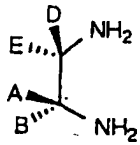
worin R wie zuvor definiert ist und R^c eine Hydroxyschutzgruppe ist, durch Behandlung mit Methansulfonsäureanhydrid in Pyridin und anschließender Behandlung des Methansulfonylderivats mit einer Aminbase, um eine Verbindung mit folgender Formel zu ergeben:



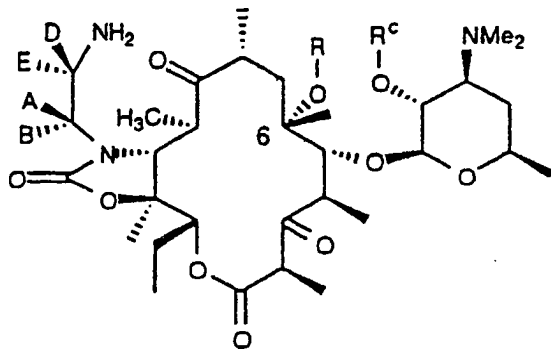
(b) Behandeln der Verbindung von Schritt (a) mit einer Alkalimetallhydridbase und Carbonyldiimidazol, um eine Verbindung mit folgender Formel zu ergeben:



(c) Behandeln der Verbindung von Schritt (b) mit einem Diamin, das folgende Formel hat:



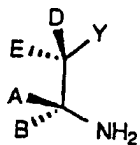
worin A, B, D und E wie zuvor definiert sind, um eine Verbindung mit folgender Formel zu ergeben:



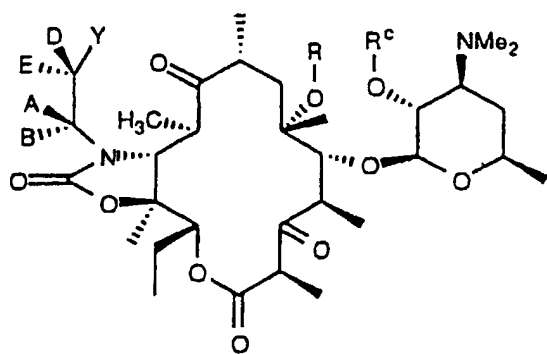
(d) Zyklisieren der Verbindung von Schritt (c) mit verdünnter mineralischer oder organischer Säure, wahlweise Entschütten und Isolieren der gewünschten Verbindung.

[0038] Eine Alternative zu dem unmittelbar oben beschriebenen Verfahren ist das Verfahren, worin die Schritte (c) und (d) ersetzt werden durch die Schritte (c)–(f), bestehend aus:

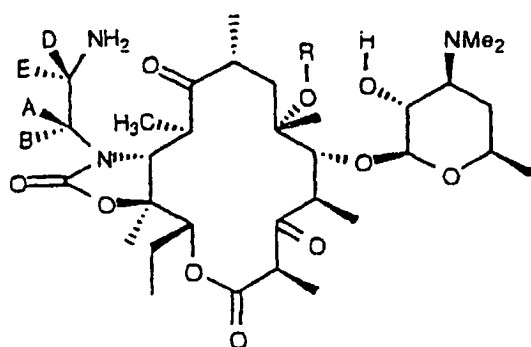
(c) Behandeln der Verbindung von Schritt (b) mit einem Amin, das folgende Formel hat:



worin A, B, D und E wie darin definiert sind, und Y ist Hydroxy, um eine Verbindung zu ergeben, die folgende Formel hat:



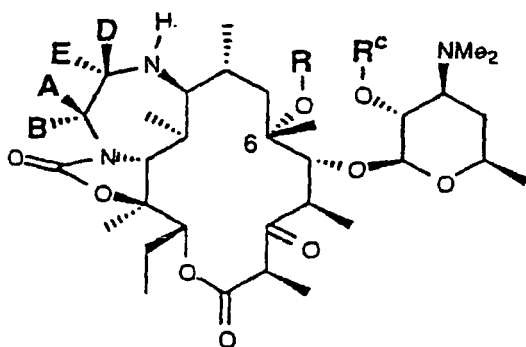
(d) Behandeln der Verbindung von Schritt (c) mit Triphenylphosphin und Diphenylphosphorylazid und Diethylazodicarboxylat in Tetrahydrofuran, um die analoge Verbindung zu ergeben, worin Y N₃ ist, und Entfernen der entschützenden Gruppe, um die analoge Verbindung zu ergeben, worin Y N₃ und R^c H ist;
 (e) Behandeln der Verbindung von Schritt (d) mit einem Reduktionsmittel, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Triphenylphosphin-Wasser, Wasserstoff mit einem Katalysator, Natriumborhydrid und Dialkylaluminiumhydrid, um die Verbindung mit folgender Formel zu ergeben:



und

(f) Zyklieren der Verbindung von Schritt (e) mit verdünnter mineralischer oder organischer Säure und Isolieren der gewünschten Verbindung.

[0039] In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen mit der Formel IV-A,

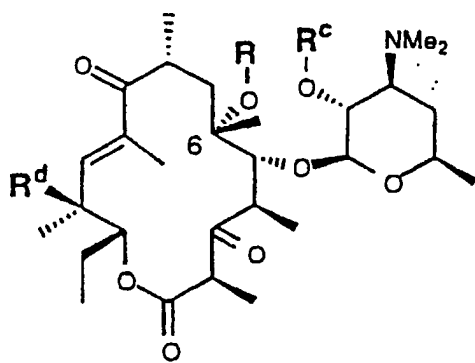


(IV-A)

worin R, R^c, A, B, D und E wie zuvor definiert sind.

[0040] In einer bevorzugten Ausführungsform sind Verbindungen mit der Formel IV-A, worin R^c H ist und R, A, B, D und E sind wie zuvor definiert.

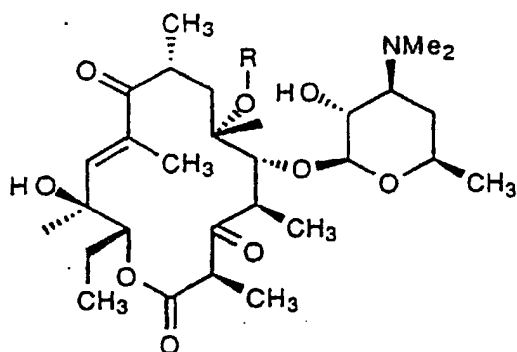
[0041] In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen mit der Formel V,



(V)

worin R, R^c und R^d wie zuvor definiert sind.

[0042] In einer bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen von Formel V der Erfindung sind Verbindungen mit der Formel VI



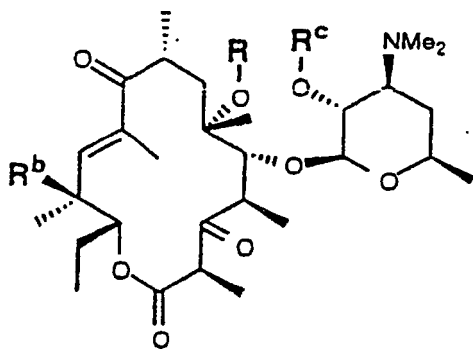
(VI)

worin R wie zuvor definiert ist.

[0043] Verbindungen, die repräsentativ für Verbindungen der Formel VI sind, schließen Folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt:

- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH₂CH₃,
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH=CH,
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH=CH-Phenyl,
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH₂CH₂-Phenyl,
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH=NOH,
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH₂NH₂,
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH₂NHCH₂-Phenyl,
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH₂NHCH₂-(4-Pyridyl),
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH₂NHCH₂-(4-Chinolyl),
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH(OH)CN,
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH₂NHCH(CO₂CH₃)CH₂-Phenyl,
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CN,
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH=CH-(4-Methoxyphenyl),
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH=CH-(4-Chlorphenyl),
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH=CH-(4-Fluorphenyl),
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH=CH-(3-Chinolyl),
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH=CH-(8-Chinolyl) und
- Verbindung der Formel (VI): R ist -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-(2-Chlorphenyl).

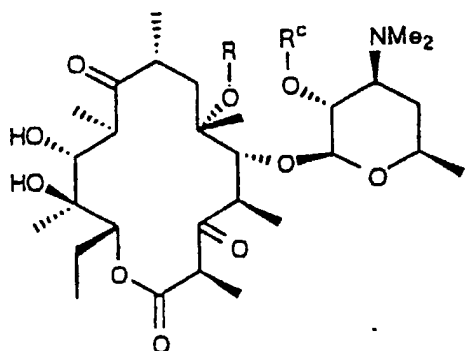
[0044] Eine andere Ausführungsform der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der Formel



(V)

worin R und R^c wie zuvor definiert sind und R^b gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, -O-C(O)-NH₂ und -O-C(O)-Imidazolyl, wobei das Verfahren Folgendes umfasst:

(a) Behandeln einer Verbindung mit der Formel



worin R^c eine Hydroxyschutzgruppe und R wie zuvor definiert ist, mit einer Reagenskombination, gewählt aus

(1) einem Alkalimetallhydrid und einem Phosgenreagens, gewählt aus Phosgen, Diphosgen und Triphosgen, unter wasserfreien Bedingungen, gefolgt von wässriger basekatalysierter Decarboxylierung, und

(2) Reaktion mit Methansulfonsäureanhydrid in Pyridin, gefolgt von der Behandlung mit einer Aminbase, um die Verbindung mit der Formel V zu ergeben, worin R^b Hydroxy ist;

(b) wahlweise Behandeln der Verbindung mit der Formel V von Schritt (b), worin R^b Hydroxy ist, mit einer Alkalimetallhydridbase und Carbonyldiimidazol, um die Verbindung mit der Formel V zu ergeben, worin R^b-O-C(O)-Imidazolyl ist;

(c) wahlweise Behandeln der Verbindung mit der Formel V von Schritt (a), worin R^b -O-C(O)-Imidazolyl ist, mit einem Amin, um die Verbindung mit der Formel V zu ergeben, worin R^b -O-C(O)-NH₂ ist, und

(d) wahlweise Entschützen und Isolieren der gewünschten Verbindung.

Definitionen

[0045] Wie in dieser Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen verwendet, haben die folgenden Begriffe die angegebenen Bedeutungen.

[0046] Die Begriffe „C₁-C₃-Alkyl“, „C₁-C₆-Alkyl“ und „C₁-C₁₂-Alkyl“, wie hierin verwendet, beziehen sich auf gesättigte, gerade- oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffradikale, abgeleitet von einem Kohlenwasserstoffanteil, der zwischen eins und drei, eins und sechs beziehungsweise eins und zwölf Kohlenstoffatome enthält, durch Entfernen eines einzelnen Wasserstoffatoms. Beispiele für C₁-C₃-Alkylradikale schließen Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl ein, Beispiele für C₁-C₆-Alkylradikale schließen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert-Butyl, Neopentyl und n-Hexyl ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Beispiele für C₁-C₁₂-Alkylradikale schließen alle oben stehenden Beispiele sowie n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl und n-Dodecyl ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0047] Der Begriff „C₁-C₆-Alkoxy“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine C₁-C₆-Alkylgruppe, wie zuvor definiert, gebunden an den molekularen Stammanteil durch ein Sauerstoffatom. Beispiele für C₁-C₆-Alkoxy schließen Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, tert-Butoxy, Neopentoxy und n-Hexoxy ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0048] Der Begriff „C₁-C₁₂-Alkenyl" bezeichnet eine monovalente Gruppe, abgeleitet von einem Kohlenwasserstoffanteil, der von zwei bis zwölf Kohlenstoffatome enthält und mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung hat, durch das Entfernen eines einzelnen Wasserstoffatoms. Alkenylgruppen schließen zum Beispiel Ethenyl, Propenyl, Butenyl, 1-Methyl-2-buten-1-yl und dergleichen ein.

[0049] Der Begriff „C₁-C₁₂-Alkynyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine monovalente Gruppe, abgeleitet von einem Kohlenwasserstoff, der von zwei bis zwölf Kohlenstoffatome enthält und mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung hat, durch das Entfernen eines einzelnen Wasserstoffatoms. Repräsentative Alkynylgruppen schließen Ethinyl, 2-Propinyl (Propargyl), 1-Propinyl und dergleichen ein.

[0050] Der Begriff „Alkylen" bezeichnet eine divalente Gruppe, abgeleitet von einem gerade- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff durch das Entfernen zweier Wasserstoffatome, zum Beispiel Methylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Ethylen, 1,3-Propylen, 2,2-Dimethylpropylen und dergleichen.

[0051] Der Begriff „C₁-C₃-Alkylamino", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine oder zwei C₁-C₃-Alkylgruppen wie zuvor definiert, gebunden an den molekularen Stammanteil durch ein Stickstoffatom. Beispiele für C₁-C₃-Alkylamino schließen Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino und Propylamino ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0052] Der Begriff „Oxo" bezeichnet eine Gruppe, worin zwei Wasserstoffatome auf einem einzelnen Kohlenstoffatom in einer Alkylgruppe wie oben definiert durch ein einzelnes Sauerstoffatom (d. h. eine Carbonylgruppe) ersetzt werden.

[0053] Der Begriff „aprotisches Lösungsmittel", wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Lösungsmittel, das relativ inert gegenüber Protonaktivität ist, d. h., nicht als Protonengeber wirkt. Beispiele schließen Folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Hexan und Toluol, zum Beispiel, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie zum Beispiel Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform und dergleichen, Heteroarylverbindungen, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran und N-Methylpyrrolidinon, und Ether, wie zum Beispiel Diethylether, Bis-methoxymethylether. Solche Verbindungen sind den Fachleuten gut bekannt, und es wird für den Fachmann offensichtlich sein, dass einzelne Lösungsmittel oder Mischungen davon für bestimmte Verbindungen und Reaktionsbedingungen bevorzugt werden können, abhängig von Faktoren wie zum Beispiel der Löslichkeit von Reagenzien, der Reaktivität von Reagenzien und bevorzugten Temperaturbereichen. Weitere Abhandlungen über aprotische Lösungsmittel sind zu finden in Lehrbüchern über organische Chemie oder in spezialisierten Monographien, zum Beispiel Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4. Ausgabe, herausgegeben von John A. Riddick et al., Band II, in Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

[0054] Der Begriff „Aryl", wie hierin verwendet, bezeichnet ein mono- oder bicyclisches carbocyclisches Ringssystem mit einem oder zwei aromatischen Ringen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Indenyl u.Ä. Arylgruppen (einschließlich bicyclischer Arylgruppen) können unsubstituiert oder mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert sein, unabhängig gewählt aus Niederalkyl, substituiertem Niederalkyl, Haloalkyl, Alkoxy, Thioalkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Acylamino, Cyano, Hydroxy, Halo, Mercapto, Nitro, Carboxaldehyd, Carboxy, Alkoxy-carbonyl und Carboxamid. Zusätzlich schließen substituierte Arylgruppen Tetrafluorphenyl und Pentafluorphenyl ein.

[0055] Der Begriff „C₃-C₁₂-Cycloalkyl" bezeichnet eine monovalente Gruppe, abgeleitet von einer monocyclischen oder bicyclischen gesättigten carbocyclischen Ringverbindung durch das Entfernen eines einzelnen Wasserstoffatoms. Beispiele schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Bicyclo[2.2.1]-heptyl und Bicyclo[2.2.2]-octyl ein.

[0056] Die Begriffe „Halo" und „Halogen", wie hierin verwendet, beziehen sich auf ein Atom, das gewählt ist aus Fluor, Chlor, Brom und Jod.

[0057] Der Begriff „Alkylamino" bezieht sich auf eine Gruppe mit der Struktur -NHR', worin R' Alkyl ist, wie zuvor definiert. Beispiele für Alkylamino schließen Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino und dergleichen ein.

[0058] Der Begriff „Dialkylamino" bezeichnet eine Gruppe mit der Struktur -NR'R", worin R' und R" unabhängig gewählt sind aus Alkyl, wie zuvor definiert. Zusätzlich können R' und R" zusammen genommen wahlweise -(CH₂)_k- sein, worin k eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist. Beispiele für Dialkylamino schließen Dimethylamino, Diethyl-

hylaminocarbonyl, Methylethylamino, Piperidino u.Ä. ein.

[0059] Der Begriff „Haloalkyl“ bezeichnet eine Alkylgruppe, wie oben definiert, mit ein, zwei oder drei Halogenatomen, die daran gebunden sind, und wird beispielhaft dargestellt durch Gruppen wie Chlormethyl, Bromethyl, Trifluormethyl u.Ä.

[0060] Der Begriff „Alkoxy carbonyl“ stellt eine Estergruppe dar, d. h. eine Alkoxygruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe wie z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl u.Ä.

[0061] Der Begriff „Thioalkoxy“ bezieht sich auf eine Alkylgruppe wie zuvor definiert, gebunden an den molekularen Stammanteil durch ein Schwefelatom.

[0062] Der Begriff „Carboxaldehyd“, wie hierin verwendet, bezeichnet eine Gruppe mit der Formel -CHO.

[0063] Der Begriff „Carboxy“, wie hierin verwendet, bezeichnet eine Gruppe mit der Formel -CO₂H.

[0064] Der Begriff „Carboxamid“, wie hierin verwendet, bezeichnet eine Gruppe mit der Formel -CONHR'R", worin R' und R" unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff oder Alkyl, oder R' und R" zusammen genommen wahlweise -(CH₂)_k- sein können, worin k eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist.

[0065] Der Begriff „Heteroaryl“, wie hierin verwendet, bezeichnet ein cyclisches aromatisches Radikal mit von fünf bis zehn Ringatomen, von denen eins gewählt ist aus S, O und N; null, ein oder zwei Ringatome sind zusätzliche Heteroatome, unabhängig gewählt aus S, O und N; und die übrigen Ringatome sind Kohlenstoff, wobei das Radikal über ein beliebiges der Ringatome, wie z.B. Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Chinolinyl, Isochinolinyl u.Ä, mit dem Rest des Moleküls verbunden ist.

[0066] Der Begriff „Heterocycloalkyl“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein nicht aromatisches teilweise ungesättigtes oder vollständig gesättigtes 3- bis 10-gliedriges Ringsystem, das einzelne Ringe mit einer Größe von 3 bis 8 Atomen und bi- oder tricyclische Ringsysteme einschließt, die aromatische sechsgliedrige Aryl- oder Heteroarylringe, anelliert an einen nicht aromatischen Ring, einschließen können. Diese Heterocycloalkylringe schließen solche mit ein bis drei Heteroatomen ein, unabhängig gewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, worin die Stickstoff- und Schwefel-Heteroatome wahlweise oxidiert sein können und das Stickstoff-Heteroatom wahlweise quaternisiert sein kann.

[0067] Repräsentative Heterocyclen schließen Pyrrolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyll, Imidazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Oxazolidinyl, Isoxazolidinyl, Morpholinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl und Tetrahydrofuryl ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0068] Spezifische Heterocycloalkylringe, die als nützlich bei der Herstellung von Verbindungen der Erfindung betrachtet werden, schließen Folgende ein: 3-Methyl-4-(3-methylphenyl)piperazin, 3-Methylpiperidin, 4-(Bis-(4-fluorphenyl)methyl)piperazin, 4-(Diphenylmethyl)piperazin, 4-(Ethoxycarbonyl)piperazin, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)piperazin, 4-(Phenylmethyl)piperazin, 4-(1-Phenylethyl)piperazin, 4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)piperazin, 4-(2-(Bis-(2-propenyl)amino)ethyl)piperazin, 4-(2-(Diethylamino)ethyl)piperazin, 4-(2-Chlorphenyl)piperazin, 4-(2-Cyanophenyl)piperazin, 4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin, 4-(2-Ethylphenyl)piperazin, 4-(2-Fluorphenyl)piperazin, 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin, 4-(2-Methoxyethyl)piperazin, 4-(2-Methoxyphenyl)piperazin, 4-(2-Methylphenyl)piperazin, 4-(2-Methylthiophenyl)piperazin, 4-(2-Nitrophenyl)piperazin, 4-(2-Nitrophenyl)piperazin, 4-(2-Phenylethyl)piperazin, 4-(2-Pyridyl)piperazin, 4-(2-Pyrimidinyl)piperazin, 4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin, 4-(2,4-Difluorphenyl)piperazin, 4-(2,4-Dimethoxyphenyl)piperazin, 4-(2,4-Dimethylphenyl)piperazin, 4-(2,5-Dimethylphenyl)piperazin, 4-(2,6-Dimethylphenyl)piperazin, 4-(3-Chlorphenyl)piperazin, 4-(3-Methylphenyl)piperazin, 4-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin, 4-(3,4-Dichlorphenyl)piperazin, 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazin, 4-(3,4-Dimethylphenyl)piperazin, 4-(3,4-Methylenedioxyphenyl)piperazin, 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazin, 4-(3,5-Dichlorphenyl)piperazin, 4-(3,5-Dimethoxyphenyl)piperazin, 4-(4-(Phenylmethoxy)phenyl)piperazin, 4-(4-(1,1-Dimethylethyl)phenylmethyl)piperazin, 4-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)piperazin, 4-(4-Chlorphenyl)-3-methylpiperazin, 4-(4-Chlorphenyl)piperazin, 4-(4-Chlorphenyl)piperazin, 4-(4-Chlorphenylmethyl)piperazin, 4-(4-Fluorphenyl)piperazin, 4-(4-Methoxyphenyl)piperazin, 4-(4-Methylphenyl)piperazin, 4-(4-Nitrophenyl)piperazin, 4-(4-Trifluormethylphenyl)piperazin, 4-Cyclohexylpiperazin, 4-Ethylpiperazin, 4-Hydroxy-4-(4-Chlorphenyl)methylpiperidin, 4-Hydroxy-4-phenylpiperidin, 4-Hydroxypyrrolidin, 4-Methylpiperazin, 4-Phenylpiperazin, 4-Piperidinylpiperazin, 4-((2-Furanyl)carbonyl)piperazin, 4-((1,3-Dioxolan-5-yl)methyl)piperazin, 6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylchinolin, 1,4-Diazacycloheptan,

2,3-Dihydroindolyl, 3,3-Dimethylpiperidin, 4,4-Ethylendioxy-piperidin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, Azacyclooctan, Decahydrochinolin, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin, Thiomorpholin und Triazol.

[0069] Der Begriff „Heteroarylalkyl“, wie hierin verwendet, bezeichnet eine Heteroarylgruppe wie oben definiert, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylengruppe, worin die Alkylengruppe ein bis vier Kohlenstoffatome hat.

[0070] „Hydroxyschutzgruppe“, wie hierin verwendet, bezeichnet eine leicht entfernbare Gruppe, von der im Fachgebiet bekannt ist, dass sie eine Hydroxylgruppe vor unerwünschter Reaktion während synthetischer Verfahren schützt und selektiv entfernbar ist. Die Verwendung von Hydroxyschutzgruppen ist im Fachgebiet dafür gut bekannt, dass sie Gruppen während eines synthetischen Verfahrens vor unerwünschten Reaktionen schützt, und viele solche Schutzgruppen sind bekannt, siehe z.B. T. H. Greene und P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Ausgabe, John Wiley & Sons, New York (1991). Beispiele für Hydroxyschutzgruppen schließen Folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Methylthiomethyl, Tert-dimethylsilyl, Tert-butylidiphenylsilyl, Ether, wie z.B. Methoxymethyl, und Ester, einschließlich Acetylbenzoyl, u.Ä.

[0071] Der Begriff „Ketonschutzgruppe“, wie hierin verwendet, bezeichnet eine leicht entfernbare Gruppe, von der im Fachgebiet bekannt ist, dass sie eine Ketongruppe während synthetischer Verfahren vor unerwünschten Reaktionen schützt und selektiv entfernbar ist. Die Verwendung von Ketonschutzgruppen ist im Fachgebiet gut dafür bekannt, dass sie Gruppen während eines synthetischen Verfahrens vor unerwünschten Reaktionen schützt, und viele solcher Schutzgruppen sind bekannt, siehe z.B. T. H. Greene und P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Ausgabe, John Wiley & Sons, New York (1991). Beispiele für Ketonschutzgruppen schließen Folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Ketale, Oxime, O-substituierte Oxime, z.B. O-Benzylloxim, O-Phenylthiomethyloxim, 1-Isopropoxycyclohexyloxim u.Ä.

[0072] Der Begriff „geschütztes Hydroxy“ bezeichnet eine Hydroxylgruppe, geschützt mit einer Hydroxyschutzgruppe wie oben definiert, einschließlich z.B. Benzoyl-, Acetyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, Methoxymethylgruppen.

[0073] Der Begriff „protogenes organisches Lösungsmittel“, wie hierin verwendet, bezeichnet ein Lösungsmittel, das dazu neigt, Protonen zu liefern, wie z.B. ein Alkohol, z.B. Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, t-Butanol u.Ä. Solche Lösungsmittel sind dem Fachmann gut bekannt, und es wird für den Fachmann offensichtlich sein, dass einzelne Lösungsmittel oder Mischungen davon für bestimmte Verbindungen und Reaktionsbedingungen bevorzugt werden können, abhängig von Faktoren wie z.B. der Löslichkeit von Reagenzien, Reaktivität von Reagenzien und bevorzugten Temperaturbereichen. Weitere Abhandlungen über protogene Lösungsmittel sind in Lehrbüchern für organische Chemie oder in spezialisierten Monographien zu finden, z.B.: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4. Ausgabe, herausgegeben von John A. Riddick et al., Band II, in der *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

[0074] Der Begriff „substituiertes Aryl“, wie hierin verwendet, bezeichnet eine Arylgruppe wie hierin definiert, substituiert durch unabhängiges Ersetzen von einem, zwei oder drei der Wasserstoffatome darauf durch Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy, substituiert mit Aryl, Haloalkyl, Thioalkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Mercapto, Nitro, Carboxaldehyd, Carboxy, Alkoxy-carbonyl und Carboxamid. Zusätzlich kann jeder beliebige Substituent eine Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocycloalkylgruppe sein. Außerdem schließen substituierte Arylgruppen Tetrafluorphenyl und Pentafluorphenyl ein.

[0075] Der Begriff „substituiertes Heteroaryl“, wie hierin verwendet, bezeichnet eine Heteroarylgruppe wie hierin definiert, substituiert durch unabhängiges Ersetzen von einem, zwei oder drei der Wasserstoffatome daran durch Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy substituiert mit Aryl, Haloalkyl, Thioalkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Mercapto, Nitro, Carboxaldehyd, Carboxy, Alkoxy-carbonyl und Carboxamid. Zusätzlich kann jeder beliebige Substituent eine Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocycloalkylgruppe sein.

[0076] Der Begriff „substituiertes Heterocycloalkyl“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocycloalkylgruppe wie oben definiert, substituiert durch unabhängiges Ersetzen von einem, zwei oder drei der Wasserstoffatome daran durch Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy substituiert mit Aryl, Haloalkyl, Thioalkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Mercapto, Nitro, Carboxaldehyd, Carboxy, Alkoxy-carbonyl und Carboxamid. Zusätzlich kann ein beliebiger Substituent eine Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocycloalkylgruppe sein.

[0077] In den Verbindungen der vorliegenden Erfindung können zahlreiche Asymmetriezentren existieren. Soweit nicht anders vermerkt, berücksichtigt die vorliegende Erfindung die verschiedenen Stereoisomere und Mischungen davon. Dementsprechend ist immer dann, wenn eine Bindung durch eine Wellenlinie dargestellt ist, gemeint, dass eine Mischung aus Stereo-Orientierungen oder ein einzelnes Isomer mit zugeordneter oder nicht zugeordneter Orientierung vorhanden sein kann.

[0078] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Begriff „pharmazeutisch verträgliches Salz“ solche Salze, die, innerhalb des Bereichs der fundierten medizinischen Beurteilung, geeignet sind zur Verwendung im Kontakt mit den Geweben von Menschen und niederen Tieren ohne unerwünschte Toxizität, Reizung, allergische Reaktion u.Ä., und die einem vernünftigen Nutzen-Risiko-Verhältnis entsprechen. Pharmazeutisch verträgliche Salze sind im Fachgebiet gut bekannt. Zum Beispiel beschreiben S. M. Berge et al. pharmazeutisch verträgliche Salze im Detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1–9 (1977). Die Salze können in situ während der End-Isolierung und Reinigung der Verbindungen der Erfindung hergestellt werden, oder separat durch Reagieren der freien Basenfunktion mit einer geeigneten organischen Säure. Beispiele für pharmazeutisch verträgliche, nicht toxische Säureadditionssalze sind Salze von einer Aminogruppe, gebildet mit anorganischen Säuren, wie z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure und Perchlorsäure, oder mit organischen Säuren, wie z.B. Essigsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure oder Malonsäure, oder durch Anwendung anderer Verfahren, die im Fachgebiet angewandt werden, wie z.B. Ionenaustausch. Andere pharmazeutisch verträgliche Salze schließen Folgendes ein: Adipat, Alginat, Ascorbat, Aspartat, Benzensulfonat, Benzoat, Bisulfat, Borat, Butyrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Formiat, Fumarat, Glucoheptonat, Glycerophosphat, Gluconat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydroiodid, 2-Hydroxy-ethansulfonat, Lactobionat, Lactat, Laurat, Laurylsulfat, Malat, Maleat, Malonat, Methansulfonat, 2-Naphthalensulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oleat, Oxalat, Palmitat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Picrat, Pivalat, Propionat, Stearat, Succinat, Sulfat, Tartrat, Thiocyanat, p-Toluensulfonat, Undecanoat, Valaratsalze u.Ä. Repräsentative Alkali- oder Erdalkalimetallsalze schließen Natrium, Lithium, Kalium, Kalzium, Magnesium u.Ä. ein. Weitere pharmazeutisch verträgliche Salze schließen, wenn angemessen, nicht toxisches Ammonium, quaternäres Ammonium und Aminkationen ein, die mit Hilfe von Gegenionen gebildet werden, wie z.B. Halogenid, Hydroxid, Carboxylat, Sulfat, Phosphat, Nitrat, Niederalkylsulfonat und Arylsulfonat.

[0079] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Begriff „pharmazeutisch verträglicher Ester“ Ester, die in vivo hydrolysieren und solche einschließen, die im menschlichen Körper schnell abgebaut werden, um die Stammverbindung oder ein Salz davon zu hinterlassen. Geeignete Estergruppen schließen zum Beispiel solche ein, die von pharmazeutisch verträglichen aliphatischen Carbonsäuren abgeleitet sind, insbesondere Alkan-, Alken-, Cycloalkan- und Alkandisäuren, in denen jeder Alkyl- oder Alkenylanteil vorteilhafterweise nicht mehr als 6 Kohlenstoffatome hat. Beispiele für bestimmte Ester schließen Formiate, Acetate, Propionate, Butyrate, Acrylate und Ethylsuccinate ein.

[0080] Der Begriff „pharmazeutisch verträgliche Prodrugs“, wie hierin verwendet, bezeichnet solche Prodrugs der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die, innerhalb des Bereichs der fundierten medizinischen Beurteilung, geeignet sind zur Verwendung im Kontakt mit den Geweben von Menschen und niederen Tieren ohne unerwünschte Toxizität, Reizung, allergische Reaktion u.Ä., in Übereinstimmung mit einem vernünftigen Nutzen-Risiko-Verhältnis und die wirksam sind für ihren beabsichtigten Gebrauch, ebenso wie die zwitterionischen Formen, soweit möglich, der Verbindungen der Erfindung. Der Begriff „Prodrug“ bezieht sich auf Verbindungen, die schnell in vivo umgewandelt werden, um die Stammverbindung mit der obigen Formel zu ergeben, z.B. durch Hydrolyse in Blut. Eine gründliche Abhandlung ist zu finden in T. Higuchi und V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Band 14 der A. C. S. Symposium Series, und in Edward B. Roche, Hrsg., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Antibakterielle Aktivität

[0081] Repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden in vitro auf antibakterielle Aktivität getestet wie folgt: Zwölf Petrischalen, die sukzessive wässrige Verdünnungen der Testverbindung, gemischt mit 10 ml sterilisierter Brain Heart Infusion(BHI)-Agar (Difco 0418-01-5), enthielten, wurden hergestellt. Jede Schale wurde mit 1:100-(oder 1:10, bei langsam wachsenden Stämmen, wie z.B. *Micrococcus* und *Streptococcus*,-)Verdünnungen mit bis zu 32 verschiedenen Mikroorganismen unter Verwendung eines Steers-Replikatorblocks beimpft. Die beimpften Schalen wurden 20 bis 24 Stunden lang bei 35–37°C inkubiert. Zusätzlich wurde unter Verwendung von BHI-Agar, das keine Testverbindung enthielt, eine Kontrollschale hergestellt und am Anfang und am Ende jedes Tests inkubiert.

[0082] Eine zusätzliche Schale mit einer Verbindung, die bekannte Empfindlichkeitsmuster in Bezug auf die getesteten Organismen aufwies und zu derselben Klasse von Antibiotika gehörte wie die Testverbindung, wurde ebenfalls hergestellt und inkubiert, als zusätzliche Kontrolle und um Vergleichbarkeit zwischen den Tests zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurde Erythromycin A verwendet.

[0083] Nach der Inkubation wurde jede Schale visuell überprüft. Die minimale Hemmkonzentration (minimum inhibitory concentration, MIC) wurde definiert als die niedrigste Konzentration von Arzneistoff, die im Vergleich zur Wachstumskontrolle zu keinem Wachstum, einer leichten Trübung oder spärlichen isolierten Kolonien am Beimpfungspunkt führte. Die Ergebnisse dieses Tests, dargestellt unten in Tabelle 2, zeigen die antibakterielle Aktivität der Verbindungen der Erfindung.

Tabelle 1

Antibakterielle Aktivität (MICs) ausgewählter Verbindungen

<u>Mikroorganismus</u>	<u>Organismus-</u> <u>code</u>	<u>Ery. A-</u> <u>Standard</u>
Staphylococcus aureus ATCC 6538P	AA	0.2
Staphylococcus aureus A5177	BB	3.1
Staphylococcus aureus A-5278	CC	>100
Staphylococcus aureus CMX 642A	DD	0.39
Staphylococcus aureus NCTC10649M	EE	0.39
Staphylococcus aureus CMX 553	FF	0.39
Staphylococcus aureus 1775	GG	>100
Staphylococcus epidermidis 3519	HH	0.39
Enterococcus faecium ATCC 8043	II	0.05
Streptococcus bovis A-5169	JJ	0.02
Streptococcus agalactiae CMX 508	KK	0.05
Streptococcus pyogenes EES61	LL	0.05
Streptococcus pyogenes 930	MM	>100
Streptococcus pyogenes PIU 2548	NN	6.2
Micrococcus luteus ATCC 9341	OO	0.05
Micrococcus luteus ATCC 4698	PP	0.2
Escherichia coli JUHL	QQ	>100
Escherichia coli SS	RR	0.78
Escherichia coli DC-2	SS	>100
Candida albicans CCH 442	TT	>100
Mycobacterium smegmatis ATCC 114	UU	3.1
Nocardia Asteroides ATCC9970	VV	0.1
Haemophilis Influenzae DILL AMP R	WW	4
Streptococcus Pneumonia ATCC6303	XX	0.06
Streptococcus Pneumonia GYR 1171	YY	0.06
Streptococcus Pneumonia 5979	ZZ	>128
Streptococcus Pneumonia 5649	ZZA	16

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>5</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
AA	12.5	3.1	25	6.2	3.1	25	3.1
BB	50	3.1	>100	6.2	3.1	25	1.56
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	50	3.1	100	12.5	3.1	6.2	6.2
EE	6.2	1.56	25	12.5	3.1	6.2	0.78
FF	25	3.1	25	12.5	3.1	50	3.1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	50	6.2	50	6.2	3.1	100	3.1
II	12.5	6.2	25	6.2	1.56	6.2	0.78
JJ	25	3.1	25	1.56	0.78	3.1	0.05
KK	6.2	1.56	25	1.56	0.78	6.2	0.39
LL	.*	3.1	100	3.1	1.56	6.2	0.39
MM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	12.5	3.1	100	6.2	3.1	12.5	0.78
OO	3.1	1.56	12.5	0.78	0.39	6.2	0.2
PP	6.2	3.1	100	6.2	1.56	12.5	0.78
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	25
RR	12.5	3.1	50	6.2	3.1	6.2	0.39
SS	>100	>100	>100	>100	100	>100	25
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	>100	25	100	>100	100	100	6.2
VV	6.2	0.2	12.5	6.2	0.78	12.5	0.2
WW	>128	-	-	>128	-	-	16
XX	4	-	-	8	-	-	0.25
YY	4	-	-	4	-	-	0.25
ZZ	>128	-	-	>128	-	-	>64
ZZA	8	-	-	16	-	-	4

* fehlende Daten sind gekennzeichnet durch „-“

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u> <u>code</u>	<u>Beispiel</u> <u>10</u>	<u>Beispiel</u> <u>12</u>	<u>Beispiel</u> <u>14</u>	<u>Beispiel</u> <u>15</u>	<u>Beispiel</u> <u>16</u>	<u>Beispiel</u> <u>17</u>	<u>Beispiel</u> <u>18</u>
AA	6.2	6.2	1.56	6.2	1.56	1.56	0.2
BB	6.2	3.1	1.56	6.2	1.56	1.56	0.2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
DD	6.2	6.2	3.1	6.2	1.56	1.56	0.2
EE	6.2	6.2	3.1	6.2	1.56	1.56	0.2
FF	6.2	6.2	3.1	6.2	1.56	1.56	0.2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
HH	6.2	12.5	1.56	6.2	1.56	1.56	0.2
II	6.2	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56	0.2
JJ	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.39	-
KK	1.56	0.78	0.2	0.2	0.39	0.78	0.2
LL	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.78	0.2
MM	>100	>100	50	100	>100	25	100
NN	1.56	1.56	0.78	3.1	0.78	0.78	0.1
OO	0.2	0.39	0.39	0.78	0.2	0.39	-
PP	1.56	0.78	0.78	3.1	0.78	0.78	0.2
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RR	1.56	0.39	6.2	6.2	6.2	12.5	0.39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
UU	12.5	-	3.1	6.2	3.2	3.1	-
VV	1.56	0.39	3.1	1.56	1.56	3.1	0.1
WW	64	32	128	>64	128	64	16
XX	2	0.25	1	1	1	1	0.03
YY	2	-	0.25	1	0.25	0.5	-
ZZ	>128	>128	128	32	128	32	128
ZZA	4	2	2	1	2	2	0.25

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>71</u>	<u>72</u>	<u>73</u>	<u>74</u>	<u>75</u>	<u>102</u>	<u>103</u>
AA	0.78	0.1	0.39	0.2	0.1	0.78	0.1
BB	0.39	0.1	0.39	0.2	0.1	1.56	0.1
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
DD	1.56	0.1	0.39	0.2	0.1	1.56	0.1
EE	0.78	0.1	0.39	0.2	0.1	0.78	0.1
FF	3.1	0.2	0.39	0.2	0.1	1.56	0.1
GG	>100	100	100	>100	>100	>100	>100
HH	3.1	0.1	0.39	0.2	0.1	1.56	0.1
II	1.56	0.05	0.1	0.1	0.1	0.78	0.05
JJ	0.2	0.01	0.05	0.05	<0.005	0.2	0.01
KK	0.2	0.01	0.05	0.05	0.01	0.2	0.02
LL	0.39	<0.005	0.05	0.05	0.02	0.2	0.02
MM	>100	50	12.5	50	3.1	>100	100
NN	0.39	0.2	0.2	0.39	0.1	0.2	0.1
OO	-	0.01	0.1	0.05	0.02	0.2	0.01
PP	0.78	0.1	0.2	0.2	0.2	0.78	0.1
QQ	>100	-	>100	>100	50	>100	100
RR	3.1	0.78	3.1	3.1	0.39	1.56	0.39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
TT	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100
UU	25	0.78	0.78	0.39	0.39	25	0.2
VV	0.39	0.1	0.39	0.39	0.05	1.56	0.02
WW	64	8	16	4	2	64	4
XX	0.25	0.06	0.125	0.125	0.03	0.5	0.03
YY	0.25	0.06	0.125	0.125	0.03	0.25	0.03
ZZ	>128	64	64	32	64	>64	128
ZZA	1	0.5	1	0.5	0.5	0.25	0.25

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>104</u>	<u>171</u>	<u>172</u>	<u>173</u>	<u>174</u>	<u>175</u>	<u>176</u>
AA	0.05	0.1	100	12.5	3.1	0.2	1.56
BB	0.05	0.05	100	50	3.1	0.39	0.78
CC	>100	>100	100	100	>100	25	>100
DD	0.05	0.05	100	12.5	3.1	0.78	1.56
EE	0.1	0.02	100	12.5	3.1	0.78	0.78
FF	0.1	0.05	>100	12.5	3.1	0.78	0.78
GG	>100	>100	100	100	>100	12.5	100
HH	0.05	0.2	100	12.5	3.1	0.78	0.78
II	0.05	0.05	100	1.56	3.1	0.02	0.2
JJ	0.01	<=0.005	25	0.78	0.2	0.02	0.05
KK	0.01	0.02	50	0.78	0.39	0.02	0.05
LL	<=0.005	<=0.005	50	0.78	0.39	0.01	0.05
MM	1.56	25	50	50	>100	3.1	50
NN	0.1	0.2	25	3.1	1.56	0.39	0.2
OO	<=0.005	0.01	50	0.78	0.39	0.05	0.05
PP	0.05	0.39	100	3.1	0.78	0.1	0.2
QQ	50	25	>100	>100	>100	>100	>100
RR	0.39	0.39	>100	50	12.5	0.78	3.1
SS	50	25	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
UU	0.39	0.78	50	3.1	3.1	0.78	0.78
VV	0.01	0.05	25	6.2	0.78	0.39	1.56
WW	2	2	>128	128	128	64	64
XX	0.03	0.03	16	2	1	0.03	0.25
YY	0.03	0.03	16	2	1	0.03	0.25
ZZ	16	>16	64	32	>128	8	64
ZZA	0.25	1	32	4	2	2	0.25

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>179</u>	<u>180</u>	<u>181</u>	<u>182</u>	<u>183</u>	<u>184</u>	<u>185</u>
AA	6.2	0.1	6.2	0.39	25	3.1	0.1
BB	6.2	0.1	6.2	0.2	25	1.56	0.1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	6.2	0.1	6.2	0.39	25	3.1	0.1
EE	6.2	0.1	6.2	0.39	25	3.1	0.1
FF	6.2	0.1	6.2	0.39	25	1.56	0.1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	12.5	0.1	12.5	0.78	25	3.1	0.1
II	1.56	0.05	0.78	0.1	3.1	0.2	0.05
JJ	0.39	0.02	0.1	0.01	0.78	0.1	<=0.005
KK	0.39	0.05	0.2	0.05	1.56	0.1	0.01
LL	0.39	0.02	0.1	0.01	1.56	0.1	0.01
MM	>100	25	>100	100	>100	25	>100
NN	0.78	0.2	0.78	0.39	3.1	1.56	0.2
OO	1.56	0.02	0.78	0.02	6.2	0.39	0.01
PP	3.1	0.1	1.56	0.39	25	0.78	0.1
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
RR	6.2	0.2	1.56	0.39	25	12.5	0.39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	12.5	0.2	12.5	0.39	>100	6.2	3.1
VV	3.1	0.1	0.39	0.2	1.56	3.1	0.1
WW	>128	4	64	8	>128	>128	8
XX	0.5	0.03	1	0.125	2	1	0.03
YY	0.5	0.03	1	0.25	2	0.5	0.03
ZZ	>128	128	>128	>128	>128	32	>128
ZZA	0.5	0.25	2	2	2	2	0.5

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u> <u>code</u>	<u>Beispiel</u> <u>186</u>	<u>Beispiel</u> <u>187</u>	<u>Beispiel</u> <u>188</u>	<u>Beispiel</u> <u>189</u>	<u>Beispiel</u> <u>190</u>	<u>Beispiel</u> <u>191</u>	<u>Beispiel</u> <u>192</u>
AA	0.1	0.1	0.1	0.2	0.05	0.05	0.1
BB	0.01	0.1	0.1	0.1	0.05	0.05	0.1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.1	0.1	0.1	0.2	0.05	0.05	0.1
EE	0.1	0.1	0.2	0.1	0.02	0.1	0.2
FF	0.01	0.1	0.1	0.1	0.02	0.05	0.1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.1	0.1	0.2	0.2	0.05	0.05	0.1
II	0.05	0.02	0.05	0.05	0.02	0.05	0.02
JJ	<=0.005	<=0.005	<=0.005	<=0.005	<=0.005	-	0.01
KK	0.01	0.02	<=0.005	<=0.005	<=0.005	0.05	0.01
LL	0.01	0.01	0.01	<=0.005	<=0.005	0.02	0.01
MM	3.1	25	25	50	12.5	3.1	50
NN	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
OO	<=0.005	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01
PP	0.1	0.02	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2
QQ	>100	100	>100	100	100	50	>100
RR	0.39	0.39	0.78	0.39	0.2	0.2	0.2
SS	>100	>100	>100	50	100	100	100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.2	0.78	0.78	0.78	0.78	0.39	3.1
VV	0.1	0.1	0.39	0.05	0.1	0.02	0.1
WW	16	2	8	8	4	2	4
XX	0.03	0.03	0.03	0.125	0.06	0.03	0.03
YY	0.015	0.03	0.03	0.06	0.03	0.03	0.03
ZZ	>128	>16	>64	>32	>128	2	>128
ZZA	1	0.25	1	0.5	0.5	0.25	0.25

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u> <u>code</u>	<u>Beispiel</u> <u>193</u>	<u>Beispiel</u> <u>194</u>	<u>Beispiel</u> <u>195</u>	<u>Beispiel</u> <u>196</u>	<u>Beispiel</u> <u>197</u>	<u>Beispiel</u> <u>198</u>	<u>Beispiel</u> <u>199</u>
AA	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.05	0.1
BB	0.1	0.05	-	-	0.1	0.05	0.1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.1	0.05	0.05	0.1	0.1	0.05	0.1
EE	0.1	0.1	0.05	0.1	0.2	0.05	0.1
FF	0.1	0.05	0.05	0.1	0.2	0.02	0.1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.1	0.05	0.05	0.2	0.1	0.1	0.1
II	0.02	0.02	0.05	0.05	0.05	0.02	<=0.05
JJ	0.01	<=0.005	0.01	<=0.005	<=0.005	<=0.005	<=0.05
KK	0.01	0.01	0.05	<=0.005	<=0.005	<=0.005	<=0.05
LL	<=0.005	0.01	0.02	<=0.005	<=0.005	<=0.005	-
MM	25	0.78	1.56	>100	100	0.39	50
NN	0.05	0.05	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
OO	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	<=0.005	0.05
PP	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
QQ	100	50	50	>100	100	50	100
RR	0.2	0.39	0.2	0.39	0.2	0.1	0.39
SS	>100	100	50	>100	100	50	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.39	0.78	0.39	0.2	1.56	0.39	0.78
VV	0.05	<=0.005	0.05	0.1	0.1	0.02	0.1
WW	4		1	8	2	1	4
XX	0.03	<=0.004	0.03	0.03	0.03	<=0.004	0.008
YY	0.015	<=0.004	0.015	0.03	0.03	<=0.004	0.008
ZZ	>128	64	4	>128	64	4	>128
ZZA	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.125	0.25

Tabelle 1 (Forts.)

Organismus- code	Beispiel 200	Beispiel 201	Beispiel 202	Beispiel 203	Beispiel 204	Beispiel 205	Beispiel 206
AA	0.1	0.1	-	0.2	0.1	-	0.78
BB	0.1	0.1	-	0.39	0.1	-	0.39
CC	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
DD	0.1	0.1	-	0.2	0.1	-	0.78
EE	0.1	0.1	-	0.2	0.1	-	0.78
FF	0.1	0.1	-	0.39	0.1	-	0.78
GG	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
HH	0.1	0.1	-	0.2	0.1	-	0.78
II	0.02	0.05	-	0.2	0.05	-	0.39
JJ	0.01	0.01	-	<=0.005	0.01	-	0.1
KK	0.02	0.01	-	0.01	0.01	-	0.39
LL	-	0.01	-	0.01	0.01	-	0.39
MM	50	1.56	-	1.56	3.1	-	>100
NN	0.2	0.2	-	0.39	0.2	-	1.56
OO	0.01	0.05	-	0.02	0.02	-	0.2
PP	0.2	0.1	-	0.39	0.1	-	1.56
QQ	50	50	-	100	>100	-	>100
RR	0.39	0.2	-	0.39	0.78	-	25
SS	12.5	50	-	100	>100	-	>100
TT	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
UU	0.78	6.2	-	6.2	0.78	-	3.1
VV	0.1	0.2	-	0.39	0.1	-	3.1
WW	2	2		4	4		>128
XX	<=0.004	0.03	0.03	0.03	0.06	0.03	0.5
YY	<=0.004	0.03	0.03	0.03	0.06	0.06	0.5
ZZ	>128	16	32	16	8	>64	>128
ZZA	0.25	1	2	2	0.5	4	4

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>207</u>	<u>208</u>	<u>209</u>	<u>210</u>	<u>211</u>	<u>212</u>	<u>213</u>
AA	0.1	0.1	0.05	0.1	0.05	0.39	0.2
BB	0.1	0.39	-	-	0.05	0.39	0.2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.39	0.2
EE	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.39	0.2
FF	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.39	0.2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.1	0.2	0.1	0.1	0.05	0.39	0.2
II	0.02	0.1	0.02	0.02	0.01	0.1	0.1
JJ	<=0.005	0.01	0.01	<=0.005	0.01	<=0.005	0.05
KK	<=0.005	0.01	0.01	<=0.005	0.01	0.1	0.05
LL	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.05	0.02
MM	1.56	0.78	3.1	0.78	3.1	25	100
NN	0.2	0.39	0.1	0.2	0.1	0.39	0.39
OO	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.05	0.05
PP	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.39	0.2
QQ	25	25	100	50	25	>100	100
RR	0.2	0.39	0.2	0.2	0.2	0.39	0.39
SS	50	50	>100	>100	50	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.39	0.78	0.78	0.78	0.39	0.78	0.39
VV	0.02	0.2	0.02	0.02	0.05	0.2	0.39
WW	2	2	2	2	2	8	4
XX	0.015	0.03	0.03	0.015	<=0.004	0.125	0.03
YY	0.015	0.03	0.03	<=0.004	<=0.004	0.25	0.03
ZZ	64	4	4	4	16	128	>128
ZZA	0.5	1	0.5	0.25	0.25	1	i

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>214</u>	<u>215</u>	<u>216</u>	<u>217</u>	<u>218</u>	<u>219</u>	<u>221</u>
AA	6.2	0.05	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
BB	25	0.1	0.2	0.39	0.1	0.2	0.39
CC	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
DD	12.5	0.1	0.2	0.39	0.1	0.2	0.39
EE	12.5	0.1	0.2		0.1	0.2	0.2
FF	12.5	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
HH	25	0.1	0.2	0.39	0.1	0.2	0.2
II	25	0.05	0.05	0.2	0.05	0.05	0.05
JJ	6.2	0.01	0.01	0.02	0.01	<=0.005	<=0.005
KK	3.1	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02
LL	1.56	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01
MM	12.5	0.78	0.78	0.78	6.2	3.1	>100
NN	25	0.1	0.2	0.78	0.2	0.2	0.39
OO	12.5	0.01	0.05	0.1	0.05	0.05	0.02
PP	12.5	0.2	0.1	0.39	0.05	0.2	0.2
QQ	>100	25	100	50	50	100	12.5
RR	3.1	0.2	0.39	0.39	0.39	0.78	0.1
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	12.5
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	100	0.78	0.78	12.5	0.78	0.39	3.1
VV	50	0.02	0.1	0.78	0.05	0.05	0.2
WW	64	2	2	2		2	2
XX	1	0.015	0.015	0.03	0.015	0.03	0.03
YY	1	<=0.004	0.015	0.03	0.015	0.03	0.06
ZZ	>128	16	0.5	2	4	2	>128
ZZA	32	0.25	0.25	2	0.25	0.25	2

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>222</u>	<u>223</u>	<u>224</u>	<u>225</u>	<u>226</u>	<u>227</u>	<u>228</u>
AA	0.2	0.2	0.39	0.2	0.1	0.2	0.39
BB	0.1	0.2	0.2	0.39	0.1	0.2	0.78
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.39	0.2	0.2	0.39	0.1	0.2	0.78
EE	0.2	0.2	0.2	0.39	0.1	0.2	0.78
FF	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.78
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.2	0.39	0.39	0.2	0.1	0.2	0.78
II	0.02	0.05	0.01	0.05	0.05	0.05	0.1
JJ	<=0.005	<=0.005	0.01	0.01	0.01	<=0.005	0.02
KK	0.02	<=0.005	<=0.005	0.01	0.02	0.05	<=0.005
LL	<=0.005	<=0.005	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01
MM	>100	>100	>100	>100	6.2	50	25
NN	0.39	0.1	0.2	0.39	0.39	0.39	0.78
OO	0.01	0.05	0.02	0.02	0.02	0.05	0.2
PP	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.39	0.39
QQ	25	50	25	12.5	6.2	6.2	>100
RR	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.78
SS	25	100	25	12.5	12.5	25	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.78	3.1	3.1	3.1	0.78	1.56	3.1
VV	0.2	0.2	0.1	0.2	0.05	0.05	0.78
WW	4	4	4	4	2	2	8
XX	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.125
YY	0.06	0.03	0.03	0.06	0.03	0.03	0.125
ZZ	>128	>128	>128	>128	>128	>64	>128
ZZA	2	0.5	2	2	2	2	1

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>229</u>	<u>230</u>	<u>231</u>	<u>232</u>	<u>233</u>	<u>234</u>	<u>235</u>
AA	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
BB	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
EE	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
FF	0.2	0.2	0.05	0.1	0.1	0.1	0.2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2
II	0.05	0.05	0.02	0.02	0.05	0.05	0.05
JJ	<=0.005	<=0.005	0.02	0.02	0.02	<=0.005	0.01
KK	0.02	<=0.005	0.02	0.02	0.02	0.05	0.01
LL	0.01	<=0.005	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01
MM	50	>100	100	>100	100	100	25
NN	0.2	0.05	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2
OO	0.02	0.05	0.02	0.02	0.02	0.01	0.05
PP	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.39
QQ	>100	100	100	25	50	50	>100
RR	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.78
SS	>100	>100	100	>100	50	50	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	1.56	0.78	0.78	0.39	0.78	0.78	0.78
VV	0.2	0.05	0.05	0.05	0.05	0.1	3.1
WW	2	2	2	2	2	2	4
XX	<=0.004	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
YY	<=0.004	0.015	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
ZZ	>128	128	>128	>128	64	>128	32
ZZA	0.125	0.25	0.5	0.5	0.25	0.25	0.5

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>236</u>	<u>237</u>	<u>238</u>	<u>239</u>	<u>240</u>	<u>241</u>	<u>242</u>
AA	0.2	0.39	0.2	6.2	3.1	3.1	0.2
BB	0.2	0.39	0.2	6.2	3.1	-	-
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.2	0.39	0.39	6.2	6.2	6.2	0.2
EE	0.2	0.39	0.39	6.2	3.1	6.2	0.2
FF	0.2	0.39	0.39	6.2	3.1	6.2	0.2
GG	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.2	0.39	0.39	6.2	3.1	6.2	0.39
II	0.05	0.1	0.05	1.56	0.78	1.56	0.1
JJ	0.05	0.05	0.02	0.39	0.39	0.39	0.02
KK	0.05	0.05	0.02	0.39	0.39	1.56	0.05
LL	0.01	0.05	0.02	0.39	0.39	0.78	0.01
MM	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	0.2	0.2	0.2	1.56	0.78	6.2	0.2
OO	0.05	0.05	0.05	0.39	0.39	0.78	0.05
PP	0.2	0.39	0.2	1.56	1.56	3.1	0.39
QQ	50	>100	100	>100	>100	>100	>100
RR	0.39	0.39	0.39	6.2	3.1	1.56	0.78
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.39	0.78	0.2	50	6.2	100	0.78
VV	0.2	0.39	0.1	3.1	1.56	6.2	0.39
WW	4	16	8	64	32	16	8
XX	0.03	0.03	0.03	0.25	0.25	0.5	0.03
YY	0.03	0.03	0.03	0.25	0.25	0.25	0.03
ZZ	32	>128	>64	>128	>128	>128	>128
ZZA	0	0.5	0.25	1	1	4	0.25

Tabelle 1 (Forts.)

Organismus- code	Beispiel 243	Beispiel 244	Beispiel 245	Beispiel 246	Beispiel 247	Beispiel 248	Beispiel 249
AA	0.05	0.1	0.1	0.78	0.05	0.05	0.1
BB	0.05	0.2	0.2	0.78	0.05	0.05	0.1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.05	0.2	0.2	0.78	0.05	0.05	0.2
EE	0.1	0.2	0.2	0.78	0.05	0.05	0.2
FF	0.05	0.1	0.2	0.78	0.05	0.02	0.1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.1	0.2	0.1	0.78	0.05	0.05	0.1
II	0.02	0.05	0.05	0.2	0.02	0.02	0.05
JJ	0.02	0.01	0.05	0.1	<=0.005	0.02	0.01
KK	0.02	<=0.005	0.02	0.2	0.01	<=0.005	0.02
LL	0.02	0.02	0.02	0.2	0.01	<=0.005	0.02
MM	6.2	1.56	0.78	>100	0.39	0.39	100
NN	0.1	0.2	0.1	0.39	0.1	0.1	0.1
OO	0.02	0.02	0.05	0.2	0.01	0.02	0.01
PP	0.02	0.2	0.2	0.78	0.02	0.1	0.1
QQ	50	50	50	>100	25	50	100
RR	0.2	0.1	0.05	0.78	0.2	0.39	0.39
SS	50	25	25	>100	25	50	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.39	0.78	0.78	50	0.39	0.39	0.39
VV	0.05	0.02	0.05	0.78	0.01	0.02	0.1
WW	4	2	2	16	1	1	4
XX	0.03	0.03	0.03	0.25	<=0.004	0.03	0.03
YY	0.03	0.03	0.03	0.125	<=0.004	0.03	0.03
ZZ	128	64	64	>128	4	4	>128
ZZA	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>250</u>	<u>251</u>	<u>252</u>	<u>253</u>	<u>254</u>	<u>255</u>	<u>256</u>
AA	0.2	0.1	0.1	0.05	0.1	0.1	0.05
BB	0.2	0.1	0.1	0.05	0.1	0.2	0.05
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.2	0.1	0.1	0.05	0.1	0.2	0.05
EE	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.05
FF	0.2	0.1	0.1	0.05	0.1	0.2	0.02
GG	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.2	0.1	0.1	0.05	0.1	0.1	0.1
II	0.05	0.1	0.05	0.05	0.02	0.05	0.02
JJ	0.01	0.02	0.02	0.02	<=0.005	0.02	0.01
KK	0.01	0.05	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02
LL	0.01	0.05	0.05	0.01	0.01	0.02	0.01
MM	6.2	6.2	3.1	0.78	0.78	50	25
NN	0.2	0.2	0.1	0.05	0.1	0.2	0.2
OO	0.1	0.02	0.02	0.01	0.02	0.05	0.01
PP	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1
QQ	100	>100	>100	50	25	100	100
RR	0.39	1.56	0.78	0.2	0.2	0.2	0.2
SS	>100	>100	>100	50	100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.78	0.2	0.2	0.2	0.78	3.1	1.56
VV	0.1	0.05	0.05	0.02	0.01	0.05	0.05
WW	4	16	2	2	2		2
XX	0.03	0.125	0.03	0.015	<=0.004	0.03	0.03
YY	0.03	0.25	0.03	0.03	<=0.004	0.03	0.03
ZZ	16	>128	4	1	2	16	16
ZZA	0.5	1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>257</u>	<u>258</u>	<u>259</u>	<u>260</u>	<u>261A</u>	<u>261B</u>	<u>262</u>
AA	0.2	0.78	6.2	25	6.2	3.1	0.78
BB	0.2	0.39	6.2	25	6.2	3.1	0.78
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.2	0.78	12.5	25	12.5	6.2	0.78
EE	0.2	0.39	6.2	25	12.5	3.1	0.78
FF	0.2	0.78	6.2	25	12.5	3.1	0.78
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.2	0.78	6.2	25	6.2	6.2	0.78
II	0.1	0.39	0.78	3.1	1.56	0.78	0.39
JJ	0.01	0.05	0.39	0.78	0.39	0.39	<=0.005
KK	0.05	0.1	0.78	0.78	0.39	0.39	0.05
LL	0.01	0.05	0.39	0.78	0.39	0.39	0.1
MM	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	0.2	0.2	1.56	12.5	1.56	0.78	0.78
OO	0.05	0.1	0.78	1.56	0.78	0.39	0.1
PP	0.2	0.39	1.56	3.1	3.1	1.56	0.39
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RR	0.78	0.78	1.56	6.2	6.2	6.2	1.56
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.39	12.5	12.5	>100	25	25	6.2
VV	0.2	0.39	3.1	50	6.2	6.2	0.39
WW	8	32	128	64	64	32	16
XX	0.125	0.03	1	2	1	0.5	0.03
YY	0.125	0.03	1	1	1	0.5	0.03
ZZ	128	>128	>128	>64	>128	>128	>128
ZZA	0.5	0.125	4	16	2	1	0.5

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>263</u>	<u>264</u>	<u>265</u>	<u>266</u>	<u>267</u>	<u>268</u>	<u>269</u>
AA	0.1	0.01	0.1	0.2	0.05	0.39	-
BB	0.1	0.01	0.1	0.2	0.05	0.39	-
CC	>100	>100	50	>100	>100	25	-
DD	0.1	0.01	0.1	0.2	0.05	0.39	-
EE	0.1	0.01	0.1	0.2	0.05	0.39	-
FF	0.05	0.01	0.1	0.2	0.05	0.39	-
GG	>100	>100	25	>100	>100	25	-
HH	0.1	0.05	0.1	0.2	0.05	0.39	-
II	0.02	0.01	0.05	0.1	0.05	0.2	-
JJ	0.01	<=0.005	<=0.005	0.01	<=0.005	0.1	-
KK	0.02	0.01	<=0.005	0.01	<=0.005	0.1	-
LL	0.02	0.01	0.01	0.01	<=0.005	0.1	-
MM	50	3.1	6.2	6.2	1.56	25	-
NN	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.39	-
OO	0.02	<=0.005	0.01	0.02	<=0.005	0.1	-
PP	0.2	0.1	0.05	0.2	0.05	0.39	-
QQ	>100	100	>100	>100	25	>100	-
RR	0.78	0.1	0.78	0.78	0.2	3.1	-
SS	>100	100	>100	>100	25	>100	-
TT	>100	>100	50	>100	>100	>100	-
UU	0.78	0.78	0.2	0.39	0.39	0.39	-
VV	0.2	0.01	0.2	0.1	0.02	0.39	-
WW	4	2	4	4	2	16	
XX	0.015	0.03	0.015	0.06	0.03	0.125	0.06
YY	0.015	0.015	0.015	0.03	0.03	0.125	0.06
ZZ	>128	>128	32	2	8	8	2
ZZA	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	1	0.5

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>270</u>	<u>271</u>	<u>272</u>	<u>273</u>	<u>274</u>	<u>275</u>	<u>276</u>
AA	0.1	0.39	0.2	0.2	0.1	0.2	0.39
BB	0.1	0.78	0.1	0.2	0.1	0.2	0.78
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100	50
DD	0.1	0.39	0.2	0.2	0.1	0.2	0.39
EE	0.2	0.78	0.2	0.2	0.1	0.2	0.78
FF	0.1	0.39	0.1	0.2	0.05	0.2	0.78
GG	>100	100	50	>100	>100	>100	25
HH	0.1	0.39	0.2	0.2	0.1	0.2	0.78
II	0.05	0.39	0.05	0.1	0.05	0.1	0.2
JJ	0.05	0.1	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02
KK	0.05	0.2	0.02	0.02	0.01	0.05	0.1
LL	0.05	0.1	0.05	0.05	0.01	0.02	0.02
MM	3.1	6.2	3.1	12.5	6.2	12.5	25
NN	0.2	0.39	0.2	0.39	0.1	0.2	0.39
OO	0.02	0.2	0.05	0.05	0.01	0.02	0.1
PP	0.2	0.78	0.2	0.39	0.1	0.2	0.39
QQ	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RR	0.39	3.1	0.78	0.78	0.2	0.78	6.2
SS	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
UU	0.39	1.56	0.2	0.78	0.78	0.39	0.78
VV	0.1	0.78	0.2	0.39	0.05	0.2	1.56
WW	16	64	32	8	4	8	8
XX	0.03	0.25	0.03	0.03	<=0.004	0.03	0.125
YY	0.03	0.25	0.03	0.03	<=0.004	0.03	0.125
ZZ	2	8	16	16	8	4	16
ZZA	0.25	1	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus=</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>	<u>Beispiel</u>
<u>code</u>	<u>277</u>	<u>278</u>	<u>279</u>	<u>280</u>	<u>281</u>	<u>282</u>	<u>283</u>
AA	1.56	0.05	0.39	0.39	0.78	0.2	0.1
BB	1.56	0.05	0.39	0.39	0.78	0.1	0.1
CC	>100	>100	50	50	>100	100	100
DD	1.56	0.05	0.78	0.39	0.78	0.2	0.1
EE	1.56	0.05	0.39	0.39	0.78	0.2	0.1
FF	1.56	0.05	0.39	0.39	0.78	0.1	0.1
GG	>100	>100	50	25	>100	100	50
HH	1.56	0.1	0.39	0.39	0.78	0.2	0.2
II	0.78	0.05	0.2	0.2	0.39	0.05	0.05
JJ	0.39	0.01	0.05	0.05	0.05	0.01	0.01
KK	0.2	0.01	0.02	0.05	0.1	<=0.005	0.02
LL	0.2	<=0.005	-	0.1	0.1	<=0.005	<=0.005
MM	50	1.56	25	12.5	50	25	3.1
NN	1.56	0.2	0.39	0.39	0.39	0.1	0.2
OO	0.39	0.01	0.05	0.1	0.2	0.05	0.01
PP	3.1	0.1	0.39	0.78	0.78	0.2	0.2
QQ	>100	25	>100	>100	>100	>100	>100
RR	6.2	0.39	1.56	1.56	3.1	0.78	0.78
SS	>100	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	3.1	0.78	0.78	3.1	3.1	1.56	0.39
VV	3.1	0.02	0.78	6.2	3.1	0.2	0.2
WW	>128	4	8	8	32	8	2
XX	0.5	0.03	0.03	0.06	0.25	0.03	<=0.004
YY	0.5	0.03	0.03	0.06	0.25	0.03	<=0.004
ZZ	32	128	32	16	64	16	4
ZZA	4	0.5	0.5	1	1	0.25	0.125

Tabelle 1 (Forts.)

<u>Organismus-</u> <u>code</u>	<u>Beispiel</u> <u>284</u>	<u>Beispiel</u> <u>285</u>	<u>Beispiel</u> <u>286</u>	<u>Beispiel</u> <u>287</u>	<u>Beispiel</u> <u>288</u>	<u>Beispiel</u> <u>289</u>
AA	0.2	3.1	6.2	0.1	0.1	0.2
BB	0.2	3.1	6.2	0.1	0.2	0.2
CC	50	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.2	3.1	6.2	0.1	0.39	0.2
EE	0.2	3.1	6.2	0.1	0.39	0.2
FF	0.2	3.1	6.2	0.02	0.39	0.2
GG	50	>100	>100	>100	100	>100
HH	0.2	3.1	6.2	0.1	0.39	0.2
II	0.05	0.39	1.56	0.05	0.39	0.2
JJ	0.02	0.2	0.39	0.02	0.01	0.02
KK	0.02	0.2	0.2	0.02	0.02	0.1
LL	<=0.005	0.05	0.78	0.02	0.1	0.1
MM	25	100	100	3.1	12.5	>100
NN	0.2	0.78	1.56	0.1	0.39	0.39
OO	0.05	0.39	1.56	0.02	0.02	0.05
PP	0.2	0.39	3.1	0.2	0.39	0.39
QQ	>100	>100	>100	50	>100	>100
RR	1.56	12.5	12.5	0.39	3.1	3.1
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	50	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.2	6.2	25	0.39	0.39	1.56
VV	0.78	1.56	12.5	0.05	0.39	0.39
WW	4	>128	128	2	8	64
XX	0.03	0.25	1	0.03	0.125	0.25
YY	0.03	0.25	0.5	0.03	0.125	0.25
ZZ	32	64	64	4	16	>128
ZZA	0.25	1	2	0.5	1	1

Tabelle 1 (Forts.)

Organismus- code	Beispiel	Beispiel	Beispiel	Beispiel
	290	291	292	293
AA	0.1	0.05	0.1	0.39
BB	0.1	0.05	0.1	0.39
CC	50	>100	>100	>100
DD	0.1	0.05	0.1	0.39
EE	0.1	0.05	0.1	0.39
FF	0.1	0.05	0.1	0.39
GG	25	>100	>100	>100
HH	0.1	0.05	0.05	0.39
II	0.05	0.02	0.02	0.1
JJ	≤ 0.005	≤ 0.005	≤ 0.005	0.02
KK	≤ 0.005	≤ 0.005	0.02	0.05
LL	0.01	≤ 0.005	0.01	0.02
MM	6.2	3.1	12.5	>100
NN	0.1	0.1	0.05	0.78
OO	0.01	≤ 0.005	0.02	0.05
PP	0.05	0.05	0.1	0.2
QQ	>100	25	50	>100
RR	0.78	0.1	0.2	0.78
SS	>100	50	100	>100
TT	50	>100	>100	>100
UU	0.2	0.39	0.78	12.5
VV	0.2	0.01	0.02	0.78
WW	4	2	2	16
XX	0.015	≤ 0.004	0.03	0.03
YY	0.015	≤ 0.004	0.03	0.03
ZZ	32	1	16	>128
ZZA	0.25	0.125	0.25	0.5

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0084] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung, zusammen formuliert mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern. Wie hierin verwendet, bezeichnet der Begriff „pharmazeutisch verträglicher Träger“ einen nicht toxischen, inerten, festen, halbfesten oder flüssigen Füllstoff, ein Verdünnungsmittel, Verkapselungsmaterial oder einen Formulierungshilfsstoff beliebiger Art. Einige Beispiele für Materialien, die als pharmazeutisch verträgliche Träger dienen können, sind Zucker, wie z.B. Laktose, Glukose und Saccharose; Stärken, wie z.B. Maisstärke und Kartoffelstärke; Zellulose und deren Derivate, wie z.B. Natriumcarboxymethylzellulose, Ethylzellulose und Zelluloseacetat; pulverisierter Tragant; Malz; Gelatine; Talk; Bindemittel, wie z.B. Kakaobutter und Suppositorienwachse; Öle, wie z.B. Erdnussöl, Baumwollsamensöl, Saffloröl, Sesamöl, Olivenöl, Maiskeimöl und Sojabohnenöl; Glykole, wie z.B. Propylenglykol; Ester, wie z.B. Ethyloleat und Ethyllaurat; Agar; Puffersubstanzen, wie z.B. Magnesiumhydroxid und Aluminiumhydroxid; Algin säure; pyrogenfreies Wasser; isotonische Salzlösung; Ringer-Lösung; Ethylalkohol und Phosphatpufferlösungen, ebenso wie andere nicht toxische verträgliche Schmiermittel, wie z.B. Natriumlaurylsulfat und Magnesiumstearat, ebenso wie Farbstoffe, Freisetzungsmittel, Beschichtungsmittel, Süß-, Geschmacks- und Duftstoff-

fe, Konservierungsstoffe und Antioxidantien können ebenfalls in der Zusammensetzung vorhanden sein, je nach Beurteilung des Herstellers. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können Menschen und anderen Tieren oral, rektal, parenteral, intrazisternal, intravaginal, intraperitoneal, topisch (z.B. durch Pulver, Salben oder Tropfen), bukkal oder als orales oder nasales Spray verabreicht werden.

[0085] Flüssige Dosierformen zur oralen Verabreichung schließen pharmazeutisch verträgliche Emulsionen, Mikroemulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere ein. Zusätzlich zu den aktiven Verbindungen können die flüssigen Dosierformen inerte Verdünnungsmittel enthalten, die allgemein im Fachgebiet verwendet werden, wie z.B. Wasser oder andere Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, wie z.B. Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle (insbesondere Baumwollsaamen-, Erdnuss-, Mais-, Keim-, Oliven-, Rizinus- und Sesamöle), Glycerol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester von Sorbitan, und Mischungen davon. Außer inerten Verdünnungsmitteln können die oralen Zusammensetzungen auch Hilfsstoffe einschließen, wie z.B. Benetzungsmittel, Emulgatoren und Suspendiermittel, Süßungs-, Geschmacks- und Duftstoffe.

[0086] Injizierbare Präparate, z.B. sterile injizierbare wässrige oder ölige Suspensionen, können gemäß dem bekannten Wissensstand unter Verwendung geeigneter Dispergier- oder Benetzungsmittel und Suspendiermittel formuliert werden. Das sterile injizierbare Präparat kann auch eine sterile injizierbare Lösung, Suspension oder Emulsion in einem nicht toxischen parenteral verträglichen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, z.B. als Lösung in 1,3-Butandiol. Unter den verträglichen Bindemitteln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, Ringer-Lösung, U. S. P. und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden sterile fette Öle herkömmlicherweise als Lösungsmittel oder Suspendiermittel verwendet. Zu diesem Zweck kann jedes milde fette Öl verwendet werden, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride. Außerdem werden Fettsäuren, wie z.B. Ölsäure, bei der Herstellung von Injektabilia verwendet.

[0087] Die injizierbaren Formulierungen können sterilisiert werden, z.B. durch Filtration durch einen Bakterien zurückhaltenden Filter oder durch Einschluss von Sterilisierungsmitteln in der Form steriler fester Zusammensetzungen, die vor dem Gebrauch in sterilem Wasser oder einem anderen sterilen injizierbaren Medium aufgelöst oder dispergiert werden können.

[0088] Um die Wirkung eines Arzneistoffs zu verlängern, ist es häufig wünschenswert, die Absorption des Arzneistoffs aus subkutaner oder intramuskulärer Injektion zu verlangsamen. Dies kann erreicht werden durch die Verwendung einer flüssigen Suspension von kristallinem oder amorphem Material mit schwacher Wasserlöslichkeit. Die Absorptionsgeschwindigkeit des Arzneistoffs hängt dann von seiner Auflösungs geschwindigkeit ab, die wiederum von der Kristallgröße und der kristallinen Form abhängen kann. Alternativ wird die verzögerte Absorption einer parenteral verabreichten Arzneimittelform durch Auflösen oder Suspendieren des Arzneimittels in einem öligen Bindemittel erzielt. Injizierbare Depotformen werden hergestellt durch Bilden mikroverkapselter Matrizen des Arzneistoffs in biologisch abbaubaren Polymeren, wie z.B. Polylaktid-Polyglykolid. Je nach Mengenverhältnis von Arzneistoff zu Polymer und der Art des speziellen verwendeten Polymers kann die Geschwindigkeit der Arzneimittelfreisetzung kontrolliert werden. Beispiele für andere biologisch abbaubare Polymere schließen Poly(orthoester) und Poly(anhydride) ein. Depot-injizierbare Formulierungen werden auch hergestellt durch Einschließen des Arzneistoffs in Liposome oder Mikroemulsionen, die mit Körpergewebe verträglich sind.

[0089] Zusammensetzungen zur rektalen oder vaginalen Verabreichung sind vorzugsweise Suppositorien, die hergestellt werden können durch Mischen der Verbindungen dieser Erfindung mit geeigneten nicht reizenden Bindemitteln oder Trägern, wie z.B. Kakaobutter, Polyethylenglykol oder einem Suppositorienwachs, die bei Raumtemperatur fest, aber bei Körpertemperatur flüssig sind und daher im Rektum oder in der Vaginalhöhle schmelzen und die aktive Verbindung freisetzen.

[0090] Feste Dosierformen zur oralen Verabreichung schließen Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver und Granulate ein. In solchen festen Dosierformen wird die aktive Verbindung mit mindestens einem inerten, pharmazeutisch verträglichen Bindemittel oder Träger gemischt, wie z.B. Natriumcitrat oder Dicalciumphosphat, und/oder a) Füllstoffen oder Streckmitteln, wie z.B. Stärken, Laktose, Saccharose, Glukose, Mannitol und Kieselsäure, b) Bindemitteln, wie z.B. Carboxymethylcellulose, Alginaten, Gelatine, Polyvinylpyrrolidinon, Saccharose und Akaziengummi, c) Feuchthaltemitteln, wie z.B. Glycerol, d) Desintegrationsmitteln, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat, Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginsäure, bestimmten Silikaten und Natriumcarbonat, e) Lösungsverzögerungsmitteln, wie z.B. Paraffin, f) Absorptionsbeschleunigern, wie z.B. quaternären Ammoniumverbindungen, g) Benetzungsmitteln, wie z.B. Cetylalkohol und Glycerolmonostearat, h) Absorptionsmitteln,

wie z.B. Kaolin und Bentonitton, und i) Schmiermitteln, wie z.B. Talk, Calciumstearat, Magnesiumstearat, festen Polyethylenglykolen, Natriumlaurylsulfat und Mischungen davon. Im Falle von Kapseln, Tabletten und Pillen kann die Dosierform auch Puffersubstanzen umfassen.

[0091] Feste Zusammensetzungen ähnlicher Art können auch als Füllstoffe in weich und hart gefüllten Gelatinekapseln eingesetzt werden, unter Verwendung von Bindemitteln wie z.B. Laktose oder Milchzucker, ebenso wie hochmolekulargewichtigen Polyethylenglykolen und dergleichen.

[0092] Die festen Dosierformen von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulaten können mit Schichten und Hüllen, wie z.B. magensaftresistenten und anderen Beschichtungen hergestellt werden, die im Fachgebiet der pharmazeutischen Formulierung gut bekannt sind. Sie können wahlweise Trübungsmittel enthalten und außerdem eine solche Zusammensetzung haben, dass sie den (die) aktiven Bestandteil(e) nur oder vorzugsweise in einem bestimmten Teil des Magen-Darm-Trakts freisetzen, wahlweise in verzögerter Art und Weise. Beispiele für Einbettungszusammensetzungen, die verwendet werden können, schließen polymere Substanzen und Wachse ein.

[0093] Feste Zusammensetzungen ähnlicher Art können auch als Füllstoffe in weich und hart gefüllten Gelatinekapseln eingesetzt werden, unter Verwendung von Bindemitteln wie z.B. Laktose oder Milchzucker ebenso wie hochmolekulargewichtigen Polyethylenglykolen und dergleichen.

[0094] Die aktiven Verbindungen können auch in mikroverkapselter Form mit einem oder mehreren Bindemitteln wie oben erwähnt vorliegen. Die festen Dosierformen von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulaten können mit Schichten und Hüllen, wie z.B. magensaftresistenten Beschichtungen, freisetzungskontrollierenden Beschichtungen und anderen Beschichtungen hergestellt werden, die im Fachgebiet der pharmazeutischen Formulierung gut bekannt sind. In solchen festen Dosierformen kann die aktive Verbindung mit mindestens einem inerten Verdünnungsmittel gemischt werden, wie z.B. Saccharose, Laktose oder Stärke. Solche Dosierformen können auch, wie es normale Praxis ist, weitere Substanzen außer inerten Verdünnungsmitteln umfassen, z.B. Tablettierungs-Schmiermittel und andere Tablettierungshilfen, wie z.B. Magnesiumstearat und mikrokristalline Zellulose. Im Falle von Kapseln, Tabletten und Pillen können die Dosierformen auch Puffersubstanzen umfassen. Sie können wahlweise Trübungsmittel enthalten und außerdem eine solche Zusammensetzung haben, dass sie den (die) aktiven Bestandteil(e) nur oder vorzugsweise in einem bestimmten Teil des Magen-Darm-Trakts freisetzen, wahlweise in verzögerter Art und Weise. Beispiele für Einbettungszusammensetzungen, die verwendet werden können, schließen polymere Substanzen und Wachse ein.

[0095] Dosierformen zur topischen oder transdermalen Verabreichung einer Verbindung dieser Erfindung schließen Salben, Pasten, Cremes, Lotionen, Gele, Puder, Lösungen, Sprays, Inhalationsmittel oder Pflaster ein. Der aktive Bestandteil wird unter sterilen Bedingungen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und allen eventuell benötigten Konservierungsstoffen oder Puffern gemischt. Ophthalmologische Formulierungen, Ohrentropfen, Augentropfen werden ebenfalls als innerhalb des Schutzzumfangs dieser Erfindung liegend betrachtet.

[0096] Die Salben, Pasten, Cremes und Gele können, zusätzlich zu einer aktiven Verbindung dieser Erfindung, Bindemittel enthalten, wie z.B. tierische und pflanzliche Fette, Öle, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Zellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talk und Zinkoxid oder Mischungen davon.

[0097] Puder und Sprays können, zusätzlich zu den Verbindungen dieser Erfindung, Bindemittel enthalten, wie z.B. Laktose, Talk, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Kalziumsilikate und Polyamidpulver oder Mischungen dieser Substanzen. Sprays können außerdem herkömmliche Treibmittel enthalten, wie z.B. Fluorchlorkohlenwasserstoffe.

[0098] Transdermale Pflaster haben den zusätzlichen Vorteil, dass sie eine kontrollierte Freigabe einer Verbindung an den Körper bereit stellen. Solche Dosierformen können hergestellt werden durch Auflösen oder Dispensieren der Verbindung in dem geeigneten Medium. Absorptionsbeschleuniger können ebenfalls verwendet werden, um den Fluss der Verbindung durch die Haut zu erhöhen. Die Geschwindigkeit kann entweder durch Bereitstellung einer geschwindigkeitskontrollierenden Membran oder durch Dispergieren der Verbindung in einer Polymermatrix oder einem Gel gesteuert werden.

[0099] Gemäß den Behandlungsverfahren der vorliegenden Erfindung werden bakterielle Infektionen bei einem Patienten, wie z.B. einem Menschen oder niederen Säugetier, behandelt oder verhindert durch Verabrei-

chung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Erfindung an den Patienten, in solchen Mengen und für einen solchen Zeitraum, wie nötig ist, um das gewünschte Ergebnis zu erzielen. Mit einer „therapeutisch wirksamen Menge“ einer Verbindung der Erfindung ist eine Menge der Verbindung gemeint, die ausreicht, um bakterielle Infektionen zu behandeln, bei einem vernünftigen Nutzen-Risiko-Verhältnis, das auf jede medizinische Behandlung anwendbar ist. Es versteht sich jedoch, dass über die Gesamt-Tagesdosis der Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung innerhalb des Bereichs der fundierten medizinischen Beurteilung der behandelnde Arzt entscheiden wird. Die spezifische therapeutisch wirksame Dosis für einen bestimmten Patienten hängt ab von einer Vielzahl von Faktoren, einschließlich der behandelten Erkrankung und deren Schweregrad, der Wirksamkeit der spezifischen verwendeten Verbindung, der spezifischen verwendeten Zusammensetzung, des Alters, Körpergewichts, allgemeinen Gesundheitszustands, Geschlechts und der Ernährung des Patienten, der Verabreichungszeit, des Verabreichungswegs und der Ausscheidungsrate der spezifischen verwendeten Verbindung, der Behandlungsdauer, Arzneimitteln, die in Kombination oder gleichzeitig mit der spezifischen verwendeten Verbindung eingesetzt werden, und ähnlicher Faktoren, die im medizinischen Fachgebiet gut bekannt sind.

[0100] Die Gesamt-Tagesdosis der Verbindungen dieser Erfindung, die einem Menschen oder anderen Säugetier in einzelnen oder geteilten Dosen verabreicht werden, können z.B. von 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht oder häufiger von 0,1 bis 25 mg/kg Körpergewicht betragen. Einzeldosiszusammensetzungen können solche Mengen oder Teilmengen davon enthalten, um die Tagesdosis zu bilden. Im Allgemeinen umfassen Behandlungsregime gemäß der vorliegenden Erfindung die Verabreichung von ungefähr 10 mg bis ungefähr 2000 mg der Verbindungen) dieser Erfindung pro Tag in Einzel- oder Mehrfachdosen an einen Patienten, der eine solche Behandlung benötigt.

Abkürzungen

[0101] Abkürzungen, die in den Beschreibungen des Schemas und den folgenden Beispielen verwendet wurden, sind: AIBN für Azobisisobutyronitril; Bu₃SnH für Tributylzinnhydrid; CDI für Carbonyldiimidazol; DBU für 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; DEAD für Diethylazodicarboxylat; DMF für Dimethylformamid; DMSO für Dimethylsulfoxid; DPPA für Diphenylphosphorylazid; Et₃N für Triethylamin; EtOAc für Ethylacetat; Et₂O für Diethylether; EtOH für Ethanol; HOAc für Essigsäure; MeOH für Methanol; NaN(TMS)₂ für Natrium-bis(trimethylsilyl)amid; NMMO für N-Methylmorpholin-N-oxid; TEA für Triethylamin; THF für Tetrahydrofuran und TPP für Triphenylphosphin.

Synthetische Verfahren

[0102] Die Verbindungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung sind besser verständlich im Zusammenhang mit den folgenden synthetischen Schemata I–VI (zu finden nach dem Text, der die Schemata beschreibt), welche die Verfahren veranschaulichen, durch welche die Verbindungen der Erfindung hergestellt werden können. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden hergestellt durch die repräsentativen Verfahren, die unten beschrieben sind. Die Gruppen A, B, D, E, W, X, Y, Z, R^a, R^b, R^c und R^d sind wie oben definiert, soweit unten nicht anderweitig angegeben.

[0103] Die Herstellung der Verbindungen der Erfindung mit der Formel VIII aus Erythromycin A ist in den Schemata 1a und 1b beschrieben. Die Herstellung von geschütztem Erythromycin A ist in folgenden United States-Patenten beschrieben: US 4,990,602; US 4,331,803; US 4,680,368; US 4,670,549; und in der Europäischen Patentanmeldung EP 260 938. Im Allgemeinen wird die C-9-Carbonylgruppe der Verbindung 1 als ein Oxim geschützt (V ist =N-O-R³ oder =N-O-C(R⁸)(R⁹)-O-R³, worin R³ oben definiert ist und R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus (a) Wasserstoff, (b) unsubstituiertem C₁-C₁₂-Alkyl, (c) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit Aryl, und (d) C₁-C₁₂-Alkyl, substituiert mit substituiertem Aryl, oder R⁹ und R¹⁰, zusammen genommen mit dem Kohlenstoff, an welchen sie gebunden sind, einen C₃-C₁₂-Cycloalkylring bilden). Eine besonders bevorzugte Carbonylschutzgruppe V ist O-(1-Isopropoxycyclohexyl)oxim.

[0104] Die 2'- und 4''-Hydroxygruppen von 2 werden geschützt durch Reaktion mit einem geeigneten Hydroxyschutzreagens, wie z.B. denen, die von T. W. Greene und P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Ausgabe, John Wiley & Son, Inc., 1991, beschrieben sind. Hydroxyschutzgruppen schließen z.B. Essigsäureanhydrid, Benzoessäureanhydrid, Benzylchlorformiat, Hexamethyldisilazan oder ein Trialkylsilylchlorid in einem aprotischen Lösungsmittel ein. Beispiele für aprotische Lösungsmittel sind Dichlormethan, Chloroform, DMF, Tetrahydrofuran (THF), N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid, Diethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Hexamethylphosphortriamid, eine Mischung davon oder eine Mischung eines dieser Lösungsmittel mit Ether, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Acetonitril, Ethylacetat, Aceton

und dergleichen. Aprotische Lösungsmittel beeinträchtigen die Reaktion nicht und sind vorzugsweise Dichlormethan, Chloroform, DMF, Tetrahydrofuran (THF), N-Methylpyrrolidinon oder eine Mischung davon. Der Schutz der 2'- und 4''-Hydroxygruppen von 2 kann sequenziell oder gleichzeitig durchgeführt werden, um Verbindung 3 zu ergeben, worin R^p eine Hydroxyschutzgruppe ist. Eine bevorzugte Schutzgruppe R^p ist Trimethylsilyl.

[0105] Die 6-Hydroxygruppe der Verbindung 3 wird dann alkyliert durch Reaktion mit einem Alkylierungsmittel in Gegenwart einer Base, um die Verbindung 4 zu ergeben. Alkylierungsmittel schließen Alkylchloride, -bromide, -iodide oder Alkylsulfonate ein. Spezifische Beispiele für Alkylierungsmittel schließen Folgendes ein: Allylbromid, Propargylbromid, Benzylbromid, 2-Fluorethylbromid, 4-Nitrobenzylbromid, 4-Chlorbenzylbromid, 4-Methoxybenzylbromid, α -Brom-p-tolunitril, Cinnamylbromid, Methyl-4-bromcrotonat, Crotylbromid, 1-Brom-2-penten, 3-Brom-1-propenylphenylsulfon, 3-Brom-1-trimethylsilyl-1-propin, 3-Brom-2-octin, 1-Brom-2-butin, 2-Picolylchlorid, 3-Picolylchlorid, 4-Picolylchlorid, 4-Brommethylchinolin, Bromacetonitril, Epichlorhydrin, Bromfluormethan, Bromnitromethan, Methylbromacetat, Methoxymethylchlorid, Bromacetamid, 2-Bromacetophenon, 1-Brom-2-butanon, Bromchlormethan, Brommethylphenylsulfon, 1,3-Dibrom-1-propen u.Ä. Beispiele für Alkylsulfonate sind: Allyl-O-tosylat, 3-Phenylpropyl-O-trifluormethansulfonat, n-Butyl-O-methansulfonat u.Ä. Beispiele für die verwendeten Lösungsmittel sind aprotische Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylsulfoxid, Diethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, Hexamethylphosphortriamid, eine Mischung davon oder eine Mischung von einem dieser Lösungsmittel mit Ether, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Acetonitril, Ethylacetat, Aceton u.Ä. Beispiele für die Base, die verwendet werden kann, schließen Kaliumhydroxid, Cäsiumhydroxid, Tetraalkylammoniumhydroxid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Kaliumisopropoxid, Kalium-tert-butoxid, Kalium-isobutoxid u.Ä. ein.

[0106] Das Entschützen der 2'- und 4''-Hydroxylgruppen wird dann durchgeführt gemäß Verfahren, die in der Literatur beschrieben sind, z.B. von T. W. Greene und P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Ausgabe, John Wiley & Son, Inc., 1991. Die Bedingungen, die zum Entschützen der 2'- und 4''-Hydroxylgruppen verwendet werden, führen normalerweise zur Umwandlung von X in =N-OH. (Zum Beispiel führt die Verwendung von Essigsäure in Acetonitril und Wasser zum Entschützen der 2'- und 4''-Hydroxylgruppen und zur Umwandlung von X von =N-O-R³ oder =N-O-C(R⁸)(R⁹)-O-R³, worin R³, R⁸ und R⁹ wie oben definiert sind, in =N-OH.) Wenn dies nicht der Fall ist, wird die Umwandlung in einem separaten Schritt durchgeführt.

[0107] Die Desoximierungsreaktion kann gemäß den Verfahren durchgeführt werden, die in der Literatur beschrieben sind, z.B. von Greene (op. cit.) und anderen. Beispiele für das Desoximierungsmittel sind anorganische Schwefeloxidverbindungen, wie z.B. Natriumhydrogensulfid, Natriumpyrosulfat, Natriumthiosulfat, Natriumsulfat, Natriumsulfid, Natriumhydrosulfid, Natriummetabisulfid, Natriumdithionat, Kaliumthiosulfat, Kaliummetabisulfid u.Ä. Beispiele für die verwendeten Lösungsmittel sind protische Lösungsmittel, wie z.B. Wasser, Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Trimethylsilanol oder eine Mischung aus einem oder mehreren der erwähnten Lösungsmittel u.Ä. Die Deoximierungsreaktion ist bequemer in Gegenwart einer organischen Säure durchzuführen, wie z.B. Ameisensäure, Essigsäure und Trifluoressigsäure. Die Menge der verwendeten Säure beträgt von ungefähr 1 bis ungefähr 10 Äquivalente der verwendeten Menge der Verbindung 5. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Deoximierung unter Verwendung einer organischen Säure, wie z.B. Ameisensäure, in Ethanol und Wasser durchgeführt, um das gewünschte Produkt 6 zu ergeben.

[0108] Die Umwandlung des 6-substituierten Erythromycinderivats in das 6-substituierte Ketolid ist in Schema 1b beschrieben. Der Cladinoseanteil von Makrolid 6 wird entweder durch schwache wässrige Säurehydrolyse oder durch enzymatische Hydrolyse durchgeführt, um 7 zu ergeben. Repräsentative Säuren schließen verdünnte Salzsäure, Schwefelsäure, Perchlorsäure, Chloressigsäure, Dichloressigsäure oder Trifluoressigsäure ein. Geeignete Lösungsmittel für die Reaktion schließen Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol u.Ä. ein. Reaktionszeiten sind typischerweise 0,5 bis 24 Stunden. Die Reaktionstemperatur ist vorzugsweise -10 bis 35°C. Die 2'-Hydroxygruppe von 7 wird geschützt durch Verwendung eines geeigneten Hydroxyschutzreagens, wie z.B. Essigsäureanhydrid, Benzoylanhydrid, Benzylchlorformiat oder Trialkylsilylchlorid, in einem aprotischen Lösungsmittel wie oben definiert, vorzugsweise Dichlormethan, Chloroform, DMF, Tetrahydrofuran (THF), N-Methylpyrrolidinon oder einer Mischung davon. Eine besonders bevorzugte Schutzgruppe R^p ist Benzoat. Es ist möglich, die Reihenfolge der Schritte umzukehren, um die Cladinose zu entfernen und die Hydroxylgruppen zu schützen, ohne den Ertrag des Verfahrens zu beeinflussen.

[0109] Die 3-Hydroxylgruppe von 8 wird unter Anwendung eines modifizierten Swern-Oxidationsverfahrens zum Keton 9 oxidiert. Geeignete Oxidationsmittel sind N-Chlorsuccinimid-dimethylsulfid oder Carbodiimid-dimethylsulfoxid. In einem typischen Beispiel wird 8 in einem chlorierten Lösungsmittel wie z.B. Methylenchlorid bei -10°C bis 25°C zu einem vorgeformten N-Chlorsuccinimid- und Dimethylsulfid-Komplex gegeben. Nach

0,5–4-stündigem Rühren wird ein tertiäres Amin wie z.B. Triethylamin oder Hunig's Base hinzugefügt, um das entsprechende Keton zu erzeugen. Die 2'-Hydroxyschutzgruppe von 9 wird dann durch Standardverfahren entfernt, um das gewünschte Ketolid VIII zu ergeben. Wenn R^p ein Ester wie z.B. Acetat oder Benzoat ist, kann die Verbindung durch Behandeln mit Methanol oder Ethanol entschützt werden. Wenn R^p eine Trialkylsilylgruppe ist, kann die Verbindung durch Behandeln mit Fluorid in THF oder Acetonitril entschützt werden.

[0110] Das Oximderivat kann dann hergestellt werden durch Reaktion der Verbindung VIII, worin X O ist, mit Hydroxylammoniumchlorid in Gegenwart einer Base oder Hydroxylamin in Gegenwart einer Säure, wie im US-Patent Nr. 5,274,085 beschrieben, um die Verbindungen zu bilden, worin R¹ H ist. Reaktion mit dem substituierten Hydroxylamin R¹ONH₂ führt zur Bildung von Verbindungen, in denen R¹ nicht H ist. Alternativ können Verbindungen, worin R¹ nicht H ist, hergestellt werden durch ursprüngliche Bildung des unsubstituierten Oxims wie oben beschrieben, gefolgt von Reaktion mit R¹X', worin X' eine geeignete Abgangsgruppe, wie z.B. Halogen, ist.

[0111] Die Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung mit der Formel (IX), worin L CO ist und T -NH- oder -N(W-R^d)- ist, ist in den Schemata 1c und 4 beschrieben. Gemäß Schema 1c wird die 6-O-substituierte Verbindung 6 zunächst mit einer geeigneten Hydroxyschutzgruppe geschützt, um mit den oben erwähnten Verfahren Verbindung 6A zu ergeben. Verbindung 6A wird dann mit Natriumhexamethyldisilazid und Carbonyldiimidazol behandelt, um Verbindung 6B zu ergeben. Insbesondere führt die Behandlung von Verbindung 6B mit wässrigem Ammoniak zur Bildung des zyklischen Carbamats 6C, worin R^e H ist. Ebenso führt die Reaktion von Verbindung 6B mit einer Aminoverbindung mit der Formel H₂N-W-R^d zur Bildung des zyklischen Carbamats, in dem R^e -W-R^d ist.

[0112] Alternative oder zusätzliche Verfahren können angewandt werden, um Verbindungen mit der Formel (IX) herzustellen, worin L CO ist und T -N(W-R^d)- ist. Zum Beispiel ergibt die Behandlung einer Verbindung 6C, worin R^e H ist, mit einem Alkylierungsmittel, das die Formel R^d-Halogen hat, worin R^d wie zuvor definiert ist, eine Verbindung 6C, worin R^e W-R^d ist, W abwesend ist und R^d wie zuvor definiert ist.

[0113] Reaktion der Verbindung 6B mit einer Hydrazinverbindung mit der Formel H₂N-NH-R^d führt zur Bildung des zyklischen Carbamats und ergibt eine Verbindung 6C, worin R^e W-R^d ist, W -NH- ist und R^d wie oben definiert ist. Wenn unsubstituiertes Hydrazin das Reagens ist, ist das Endprodukt eine Verbindung 6C, worin R^e -N(W-R^d)- ist, worin (W-R^d) (NH₂) ist.

[0114] Die Behandlung einer Verbindung 6C, worin R^e -N(W-R^d)- ist, worin (W-R^d) (NH₂) ist, mit einem Alkylierungsmittel, das die Formel R^d-Halogen hat, worin R^d wie zuvor definiert ist, ergibt eine Verbindung 6C, worin R^e W-R^d ist, W -NH- ist und R^d wie zuvor definiert ist.

[0115] Die Behandlung von Verbindung 6C mit einem Acylierungsmittel, das gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^d-C(CO)-Halogen oder (R^d-C(CO)-O)₂, ergibt eine Verbindung 6C, worin R^e ist W ist -NH-CO- und R^d wie zuvor definiert ist.

[0116] Die Behandlung einer Verbindung 6C, worin R^e -N(W-R^d)- ist, worin (W-R^d) (NH₂) ist, mit einem Aldehyd R^d-CHO, worin R^d wie zuvor definiert ist, ergibt eine Verbindung 6C, worin W -N=CH- ist und R^d wie zuvor definiert ist.

[0117] Die Behandlung einer Verbindung mit der Formel (IX), worin L CO ist und T -N(W-R^d)- ist, worin (W-R^d) (NH₂) ist, mit einem Alkylierungsmittel, das die Formel R^d-Halogen hat, worin R^d wie zuvor definiert ist, ergibt die Verbindung Formel (IX), worin L CO ist, T -N(W-R^d)- ist, W abwesend ist und R^d wie definiert ist.

[0118] Die Reaktion der Verbindung 6B mit einer Hydroxylaminverbindung mit der Formel H₂N-O-R^d führt zur Bildung des zyklischen Carbamats, in dem R^e -O-R^d ist.

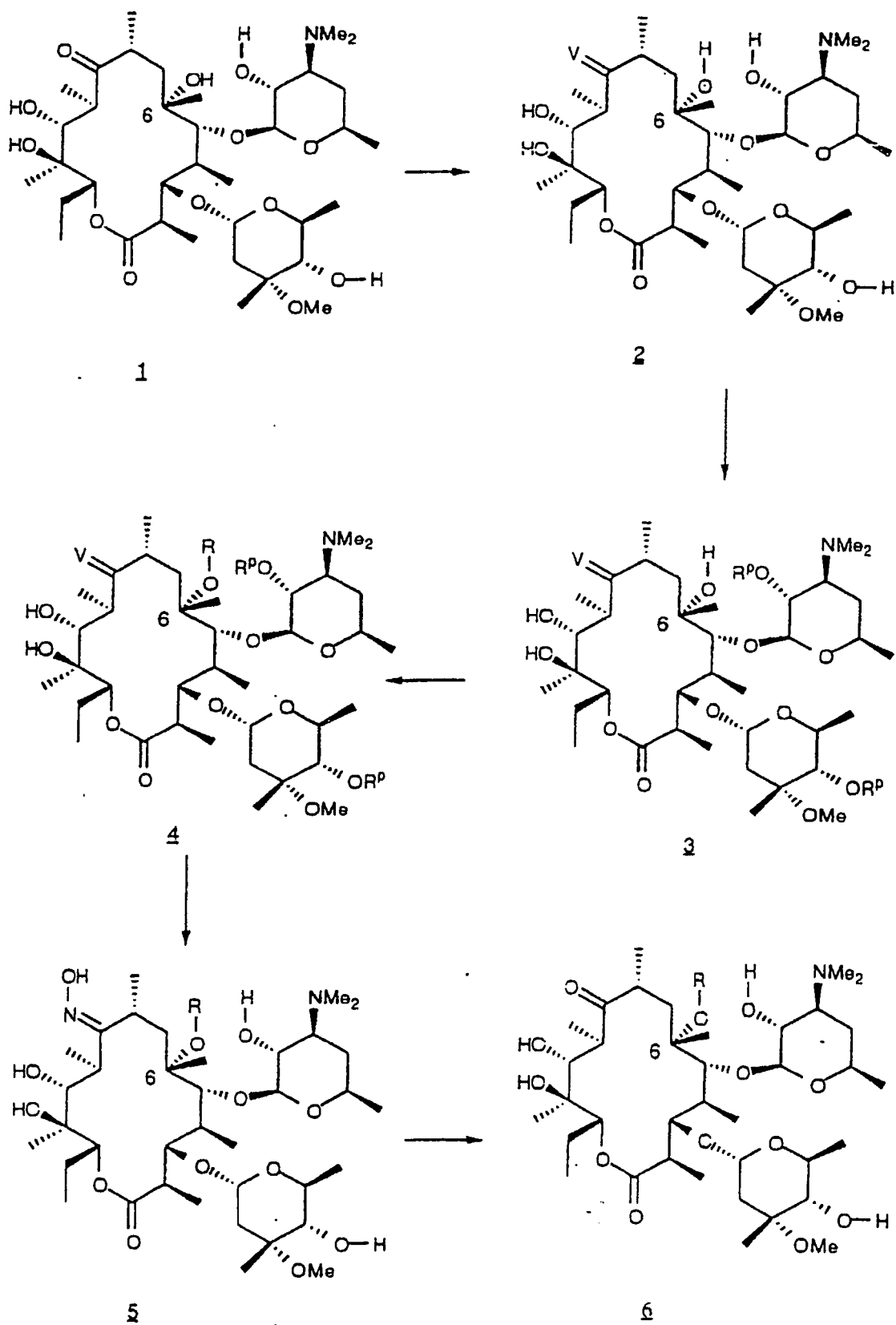
[0119] Das Entfernen des Cladinoseanteils durch Säurehydrolyse wie zuvor beschrieben ergibt die Verbindung 6D, worin Z' H ist. Die Verbindung 6D wird dann durch das modifizierte Swern-Oxidationsverfahren, das für Schema 1b oben zur Umwandlung der Verbindung 8 in Keton 9 beschrieben ist, zu 6E oxidiert.

[0120] Das Entschützen der 2'-Hydroxylgruppe, wie oben beschrieben, ergibt das gewünschte Ketolid IX.

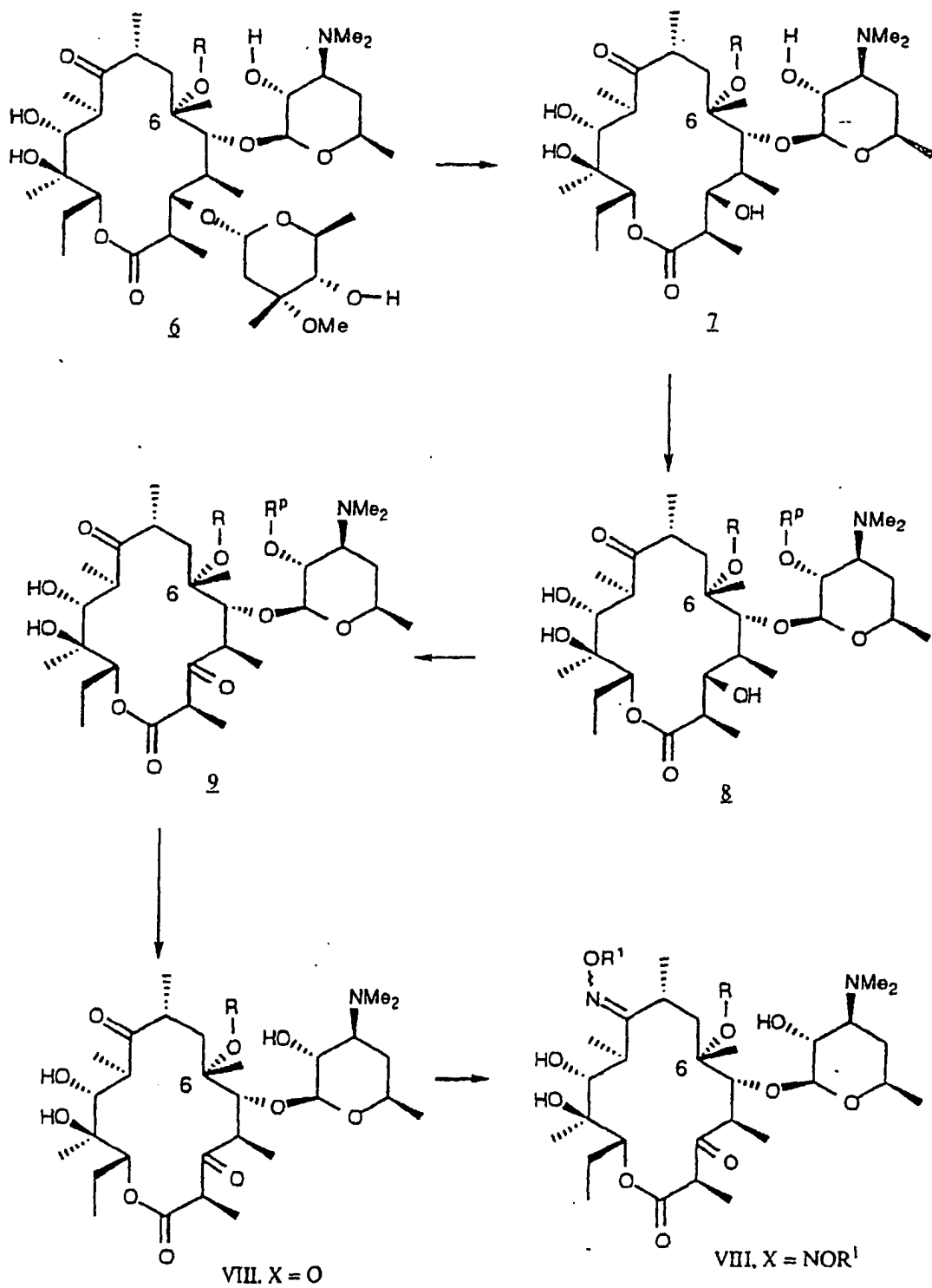
[0121] Gemäß dem alternativen Verfahren, das in Schema 1d dargestellt ist, wird die Verbindung 2A, welche die 9-Oximverbindung von Erythromycin A ist, Säurehydrolyse mit verdünnter mineralischer oder organischer

Säure ausgesetzt wie oben beschrieben, um den Cladinoseanteil zu entfernen und Verbindung 7A zu ergeben. Die Oximverbindung 7A wird dann in die geschützte Oximverbindung 7B umgewandelt, worin V =N-O-R¹ (dargestellt) oder =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹ ist, worin R¹, R⁵ und R⁶ wie zuvor definiert sind, durch Reaktion mit dem entsprechend substituierten Oximschutzreagens. Die 3- und 2'-Hydroxylgruppen von 7B werden dann geschützt wie zuvor beschrieben, vorzugsweise mit einer Trimethylsilylschutzgruppe, um Verbindung 7C zu ergeben. Verbindung 7C wird dann alkyliert wie zuvor für Schema 1a beschrieben, um Verbindung 7D zu ergeben, und Verbindung 7D wird zunächst deoximiert, wie oben für Schema 1a beschrieben; dann wird das deoximierte Produkt durch die Verfahren, die für die Herstellung der Verbindung 6C aus Verbindung 6A in Schema 1c beschrieben sind, in die Verbindung 7E umgewandelt. Die Verbindung 7E wird dann entschützt und zur 3-Ketolidderivatverbindung mit der Formel IX oxidiert, worin X O ist, L CO ist und T -NH- oder -N(W-R^d)- ist, und zwar durch Verfahren, die zuvor beschrieben wurden.

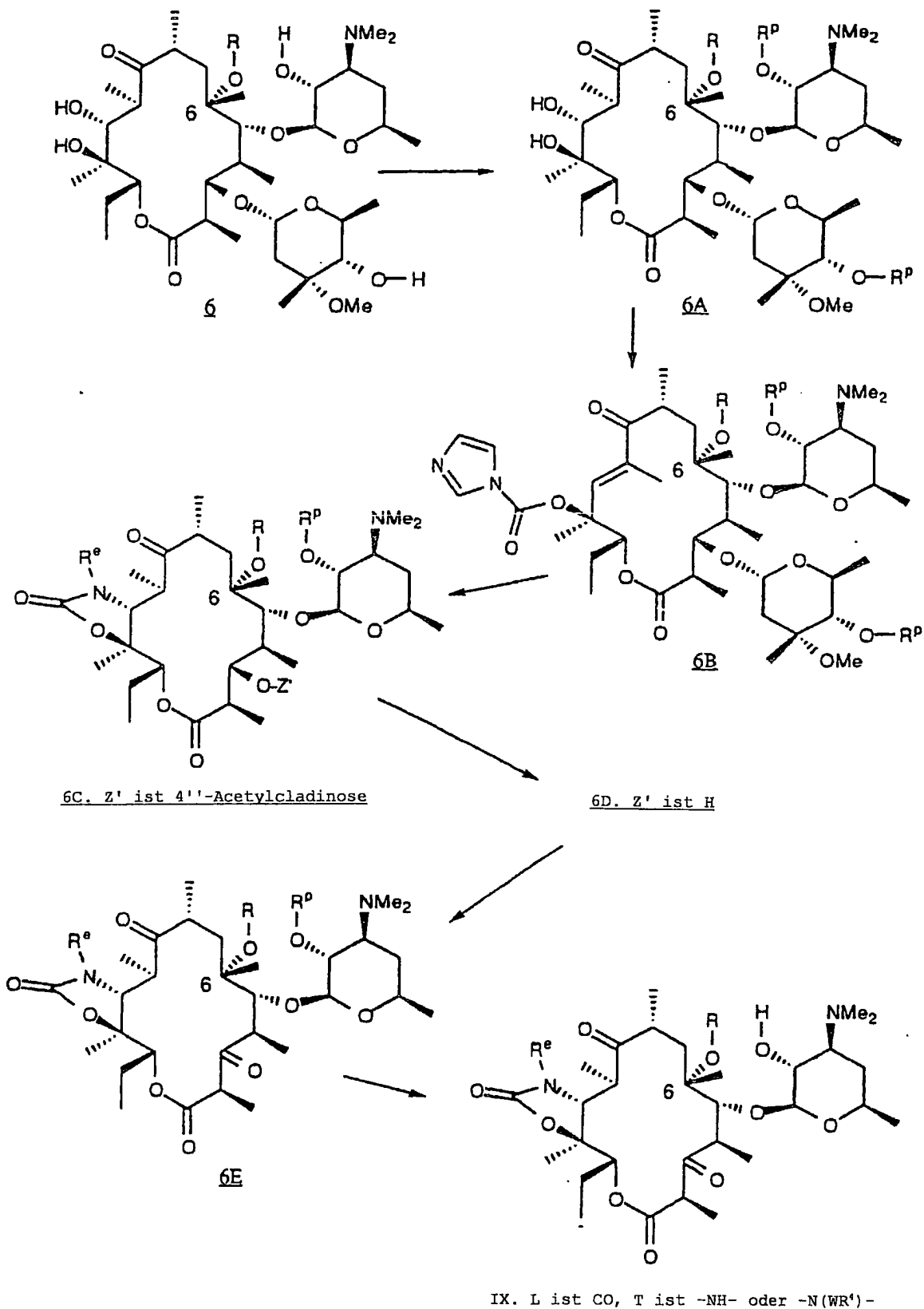
Schema 1a



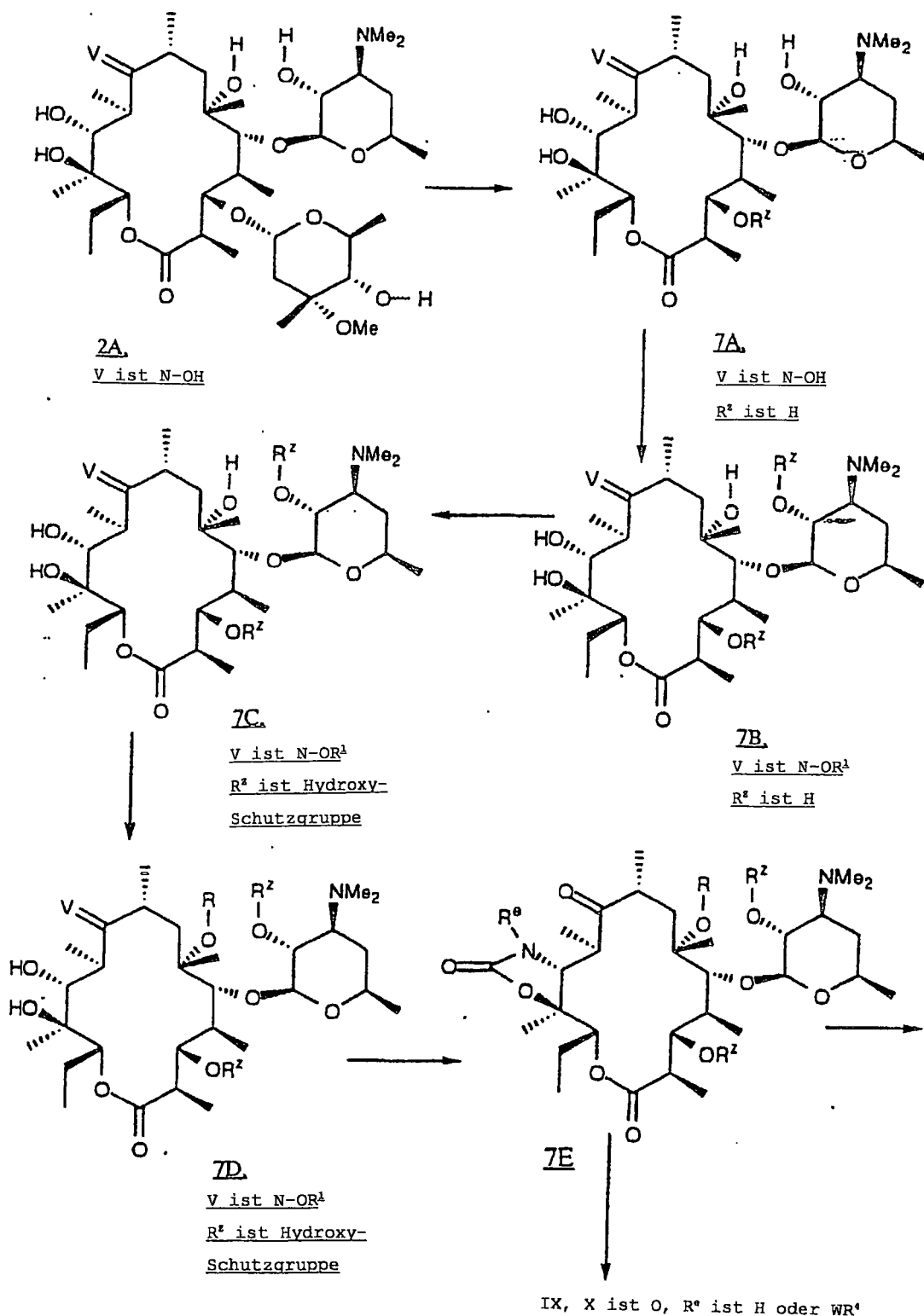
Schema 1b



Schema 1c



Schema 1d



[0122] Die Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung mit der Formel (IX), worin L CO ist und T O ist, und der Verbindungen der Formel VI, ist in Schema 2 beschrieben. In Schema 2 folgt die Herstellung dem Verfahren, das von Baker et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 2340, beschrieben wurde. Im Speziellen wird das 2'-geschützte Ketolidderivat 9, hergestellt wie in Schema 1 oben beschrieben, durch Reaktion mit Carbonyldiimidazol und Natriumhexamethyldisilazid in das zyklische Carbonat 10 umgewandelt. Das Entschützen wie oben beschrieben ergibt die Verbindung IX, worin L CO und T O ist.

[0123] Verbindungen mit der Formel VI werden aus 9 durch Reaktion mit Natriumhydrid oder Lithiumhydrid und Phosgen, Diphosgen oder Triphosgen unter wasserfreien Bedingungen hergestellt, gefolgt von wässriger

Aufarbeitung (wässriger basekatalysierter Decarboxylierung). Alternativ wird 9 durch Reaktion mit Methansulfonsäureanhydrid in Pyridin in sein entsprechendes Mesylat umgewandelt. Das Mesylat wird dann durch Behandeln mit einer Aminbase wie z.B. DBU oder Dimethylaminopyridin in Aceton oder Acetonitril in 11 umgewandelt. Die 2'-Schutzgruppe wird dann entfernt wie oben beschrieben, um die Verbindung VI zu ergeben.

[0124] Verbindungen mit der Formel VI werden auch aus 10 hergestellt, durch Behandeln mit einer Aminbase, wie z.B. 1,8-Diazobicyclo[5.5.0]undec-7-en (DBU) oder 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in einem Lösungsmittel wie z.B. Benzen oder Acetonitril, oder durch Reaktion mit Natrium- oder Lithiumhydrid in Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid (DMF), um 11 zu ergeben, welches dann entschützt wird wie oben beschrieben, um die gewünschte Verbindung zu ergeben.

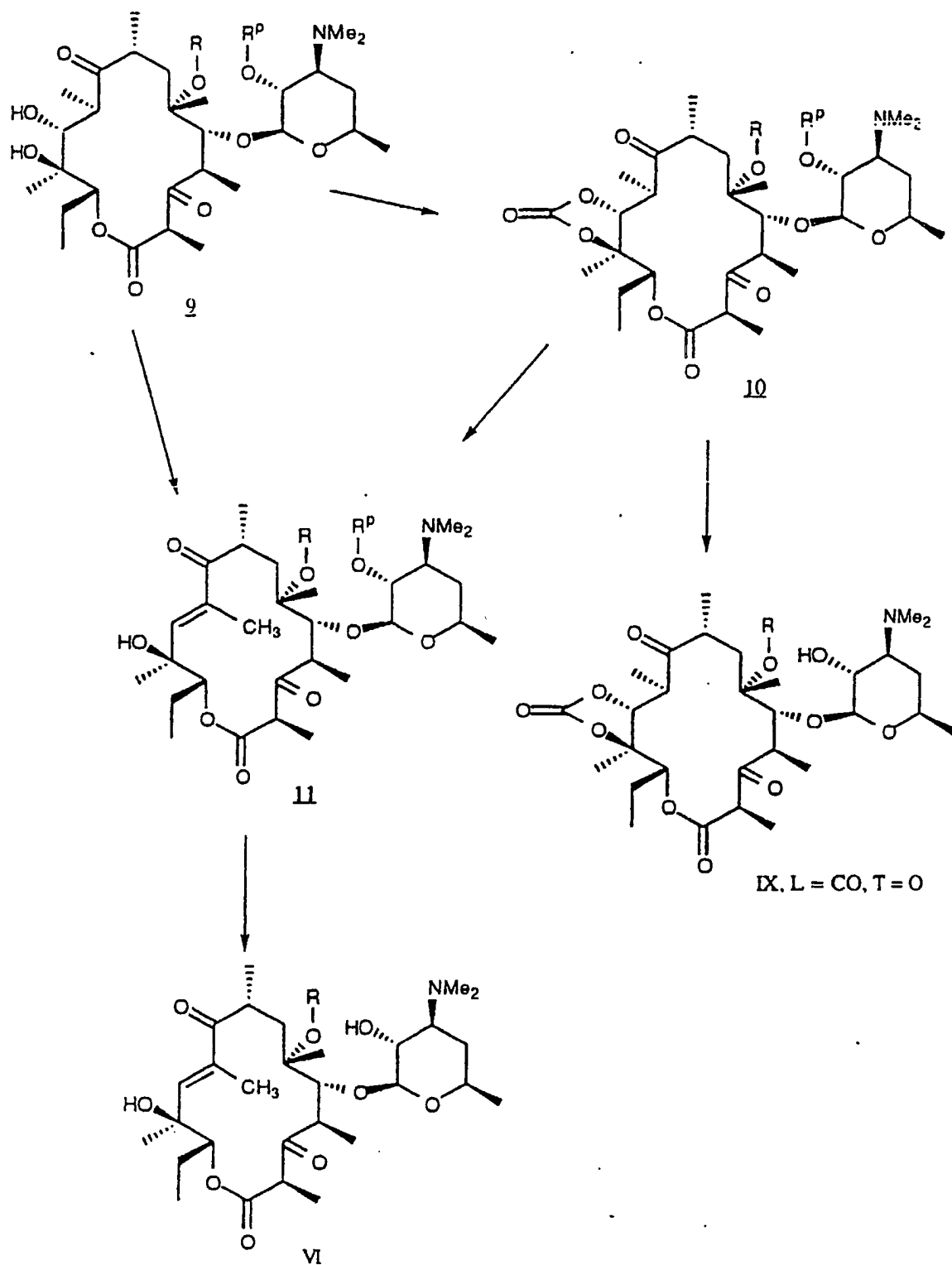
[0125] Verbindungen mit der Formel VII werden hergestellt wie in den Schemata 3a und 3b beschrieben. Gemäß Schema 3a wird das Ketolid 11, hergestellt wie in Schema 2, durch Reaktion mit Carbonyldiimidazol und einer Alkalimetallhydridbase, wie z.B. Natriumhydrid, Lithiumhydrid oder Kaliumhydrid, in einem geeigneten aprotischen Lösungsmittel bei von ungefähr 0°C bis Raumtemperatur in 12 umgewandelt. Verbindung 12 kann auch hergestellt werden durch Reaktion von Diol 9 oder zyklischem Carbonat 10, hergestellt wie in Schema 2 oben beschrieben, durch Reaktion mit Carbonyldiimidazol und Natrium- oder Lithiumhydrid unter ähnlichen Bedingungen. Verbindung 12 wird dann mit Diamin 13 zur Reaktion gebracht, das die Substituenten A, B, D und E wie oben definiert hat, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. wässrigem Acetonitril, DMF oder wässrigem DMF, um die bicyclische Verbindung 14 zu ergeben. Die Verbindung 14 wird dann cyclisiert durch Behandeln mit verdünnter Säure, wie z.B. Essigsäure oder HCl, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Ethanol oder Propanol, und entschützt wie oben beschrieben, um das tricyclische Ketolid VII zu ergeben. Alternativ kann die 2'-Schutzgruppe des bicyclischen Ketolids 14 vor der Cyclisierung entfernt werden, unter Anwendung der Verfahren, die in Schema 1 beschrieben sind. Verbindungen mit der Formel IV oder VII können zu Verbindungen mit der Formel IV-A reduziert werden, durch Behandeln mit einem Reduktionsmittel, das gewählt ist aus Wasserstoff in Gegenwart von Palladiumkatalysator, Alkylborhydrid und Lithiumaluminiumhydrid in einem geeigneten organischen Lösungsmittel.

[0126] Das Schema 3b veranschaulicht eine alternative Herstellung von Verbindungen mit der Formel VII. Das Ausgangsmaterial 12 wird mit einem Beta-Aminoalkohol 15 (Y=OH) in einem geeigneten Lösungsmittelsystem, wie z.B. wässrigem Acetonitril, DMF oder wässrigem DMF, bei 0–70°C zur Reaktion gebracht, um 16 zu ergeben, das mit einer Mitsunobu-Reaktion unter Verwendung von Triphenylphosphin und Diphenylphosphorylazid und DEAD in Tetrahydrofuran in das Azid umgewandelt wird. Alternativ kann die Hydroxylgruppe in 16 durch Behandeln mit Sulfonylchlorid, Alkyl- oder Arylsulfonsäureanhydrid oder Trifluormethansulfonsäureanhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel aktiviert werden. Die aktivierte Hydroxylgruppe wird dann durch Reaktion mit Lithiumazid oder Natriumazid in einem aprotischen Lösungsmittel in das entsprechende Azid umgewandelt. Die 2'-Schutzgruppe wird dann entfernt wie oben beschrieben, und das Azid wird zum Amin 17 reduziert. Geeignete Reduktionsmittel sind Triphenylphosphin-Wasser, Wasserstoff mit einem Katalysator, Natriumborhydrid oder Dialkylaluminiumhydrid im passenden Lösungsmittel für diese Reaktionen, wie im Fachgebiet gut bekannt ist. Die Verbindung 17 wird dann cyclisiert wie in Schema 3a oben beschrieben.

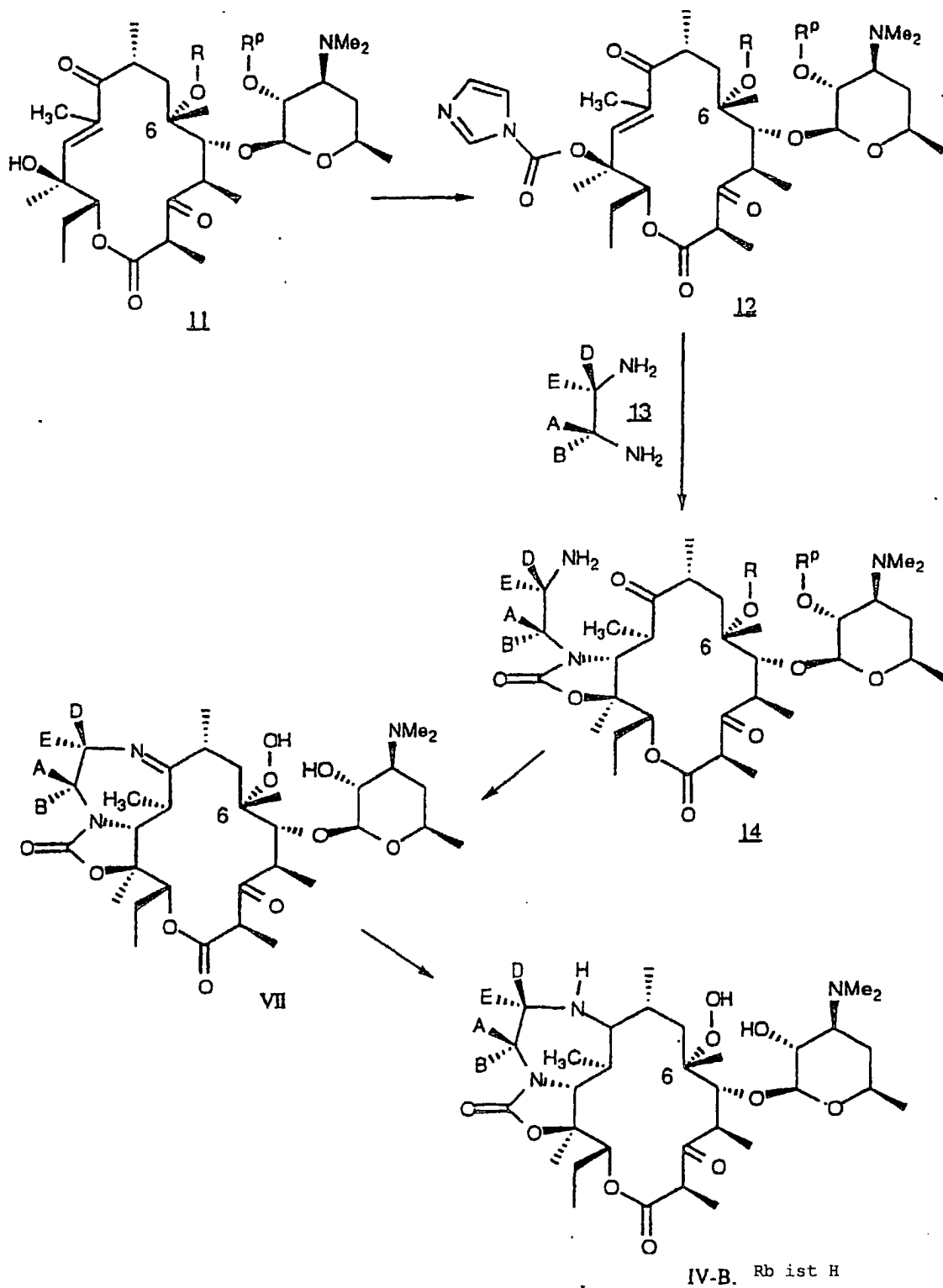
[0127] Verbindungen mit der Formel IX, worin L CO und T NH oder N-W-R^d ist, werden hergestellt wie in Schema 4 gezeigt. Die Herstellung folgt dem Verfahren, das von Baker et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 2340, beschrieben wurde. Im Speziellen führt die Behandlung von Verbindung 12, hergestellt mit wässrigem Ammoniak wie in Schema 3 oben beschrieben, zur Bildung des zyklischen Carbamats 18, worin R^e H ist. Ebenso führt die Reaktion von Verbindung 12 mit einer Aminoverbindung mit der Formel H₂N-W-R^d zur Bildung des zyklischen Carbamats, in dem R^e -W-R^d ist.

[0128] Das Entschützen der 2'-Hydroxylgruppe wie oben beschrieben liefert das gewünschte Ketolid IX. Im Speziellen führt die Behandlung der Verbindung 6B mit wässrigem Ammoniak zur Bildung des zyklischen Carbamats 6C, worin R^e H ist. Ebenso führt die Reaktion von Verbindung 6B mit einer Aminoverbindung mit der Formel H₂N-W-R^d zur Bildung des zyklischen Carbamats, in dem R^e -W-R^d ist.

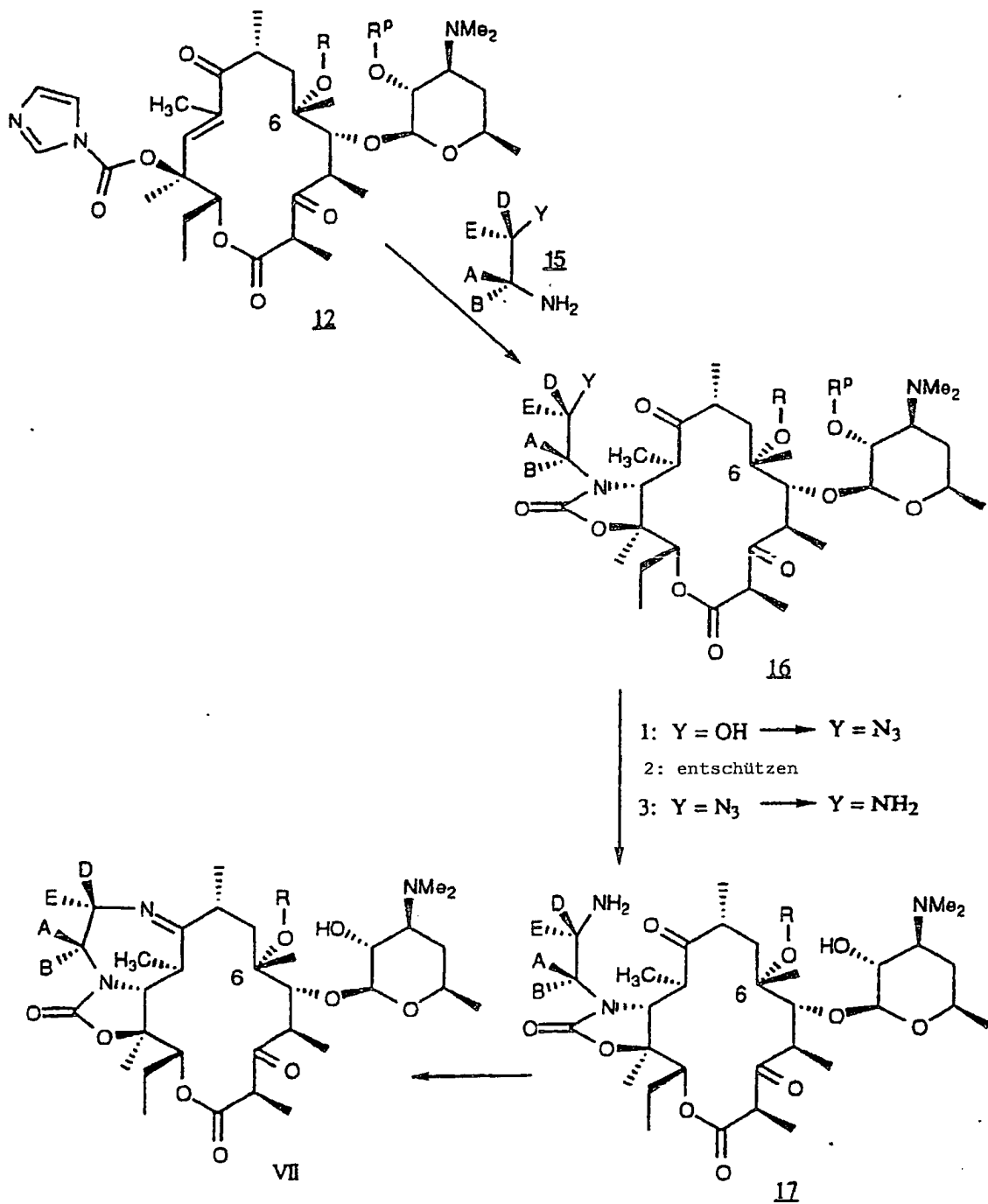
Schema 2



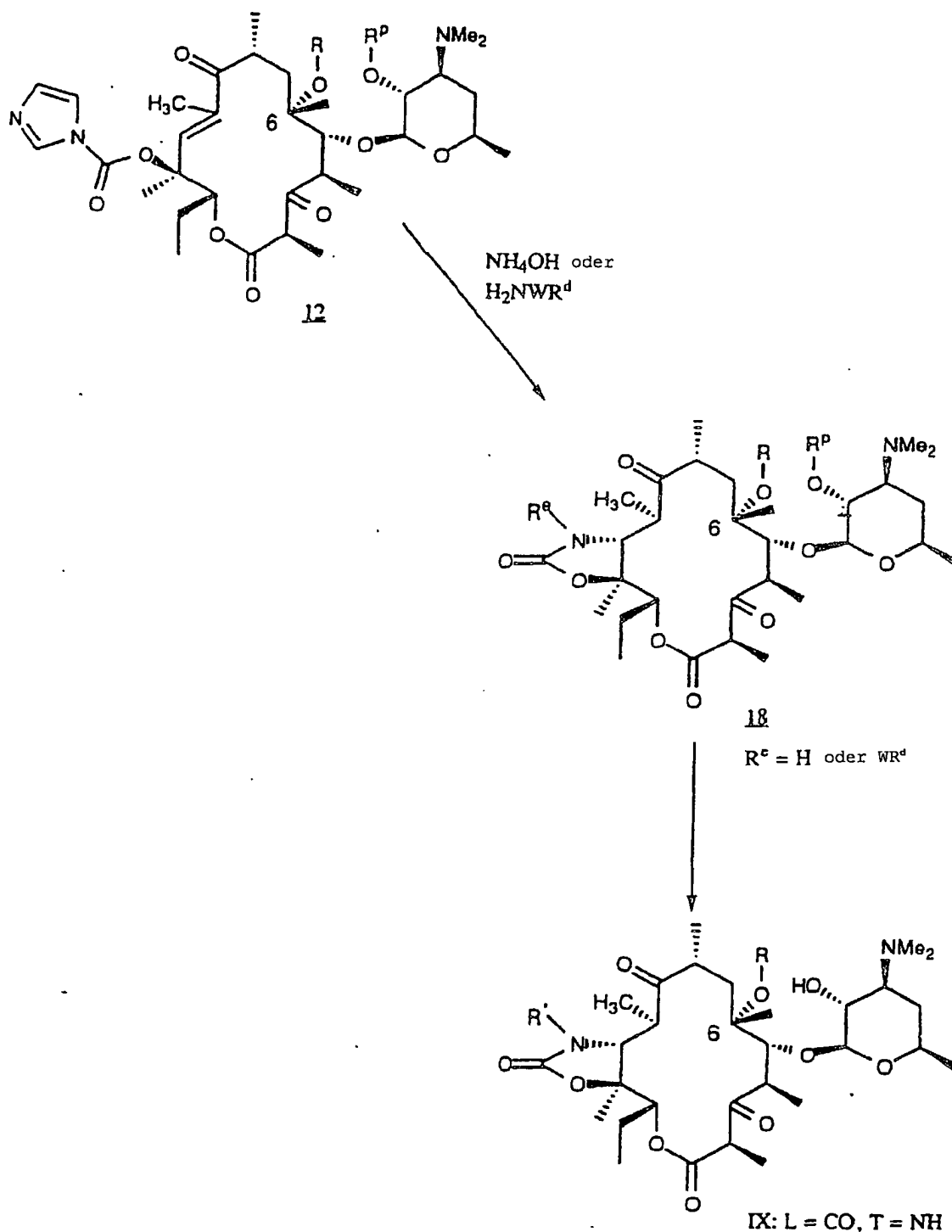
Schema 3a



Schema 3b



Schema 4



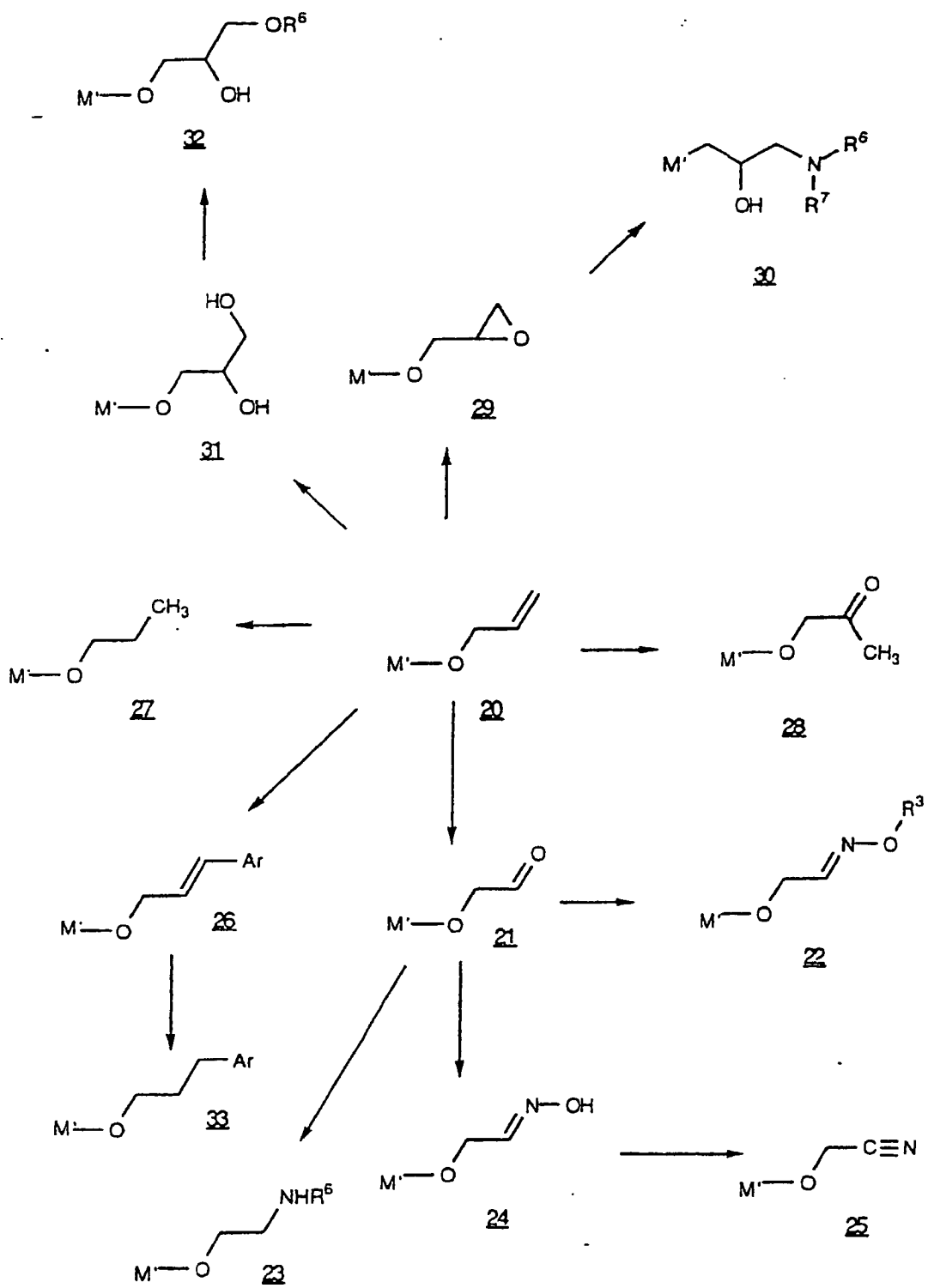
[0129] Die gewünschte 6-O-substituierte Verbindung kann direkt hergestellt werden wie oben beschrieben oder aus chemischer Modifikation einer zunächst hergestellten 6-O-substituierten Verbindung gewonnen werden. Repräsentative Beispiele für weitere Bearbeitung der 6-Position sind in Schema 5 dargestellt. Zum Beispiel kann die Verbindung 20, worin R 6-O-CH₂CH=CH₂ ist und M' das Makrolidringssystem darstellt, weiter derivatisiert werden. Die Doppelbindung der Allylverbindung kann (a) katalytisch reduziert werden, um die 6-O-Propylverbindung 27 zu ergeben; (b) mit Osmiumtetroxid behandelt werden, um die 2,3-Dihydroxypropylverbindung 31 zu ergeben, die wiederum funktionalisiert werden kann, z.B. durch Veresterung mit einem Acylierungsmittel, wie z.B. einem Acylhalogenid oder Acylanhydrid, an jedem Sauerstoffatom, um 32 zu ergeben; (c) mit m-Chlorperoxybenzoesäure in einem aprotischen Lösungsmittel oxidiert werden, um die Epoxidmethylverbindung 29 zu ergeben, die mit nucleophilen Verbindungen, z.B. Aminen oder N-enthaltenden Heteroarylverbindungen, geöffnet werden kann, um Verbindungen mit N-enthaltenden Seitenketten 30 zu ergeben; (d) unter Wacker-Bedingungen, wie von Henry in „Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons“, Reidel Pub-

lishing Co., Dordrecht, Holland (1980) beschrieben, oxidiert werden, um die 6-O-CH₂-C(O)-CH₃-Verbindung 28 zu ergeben; und (e) ozonisiert werden, um das Aldehyd 21 zu ergeben, das wiederum (1) durch Reaktion mit H₂NOR³ bzw. H₂NOH in die Oxime 22 und 24 umgewandelt oder (2) reduktiv aminiert werden kann, z.B. mit einem geeigneten Amin in Gegenwart eines Boronat-Reduktionsmittels oder durch Bildung des Imins und anschließende katalytische Reduktion, um das Amin 23 zu ergeben. Reaktion des Oxims 24 mit Diisopropylcarbodiimid in einem aprotischen Lösungsmittel in Gegenwart von CuCl ergibt das Nitril 25. Die Reaktion von 20 mit einem Arylhalogenid unter Heck-Bedingungen (Pd(II) oder Pd(O), Phosphin und Amin oder anorganischer Base, siehe Organic Reactions, 1982, 27, 345–390) ergibt 26. Die Reduktion der Doppelbindung in 26, z.B. unter Verwendung von H₂ und Palladium auf Kohlenstoff, ergibt 33.

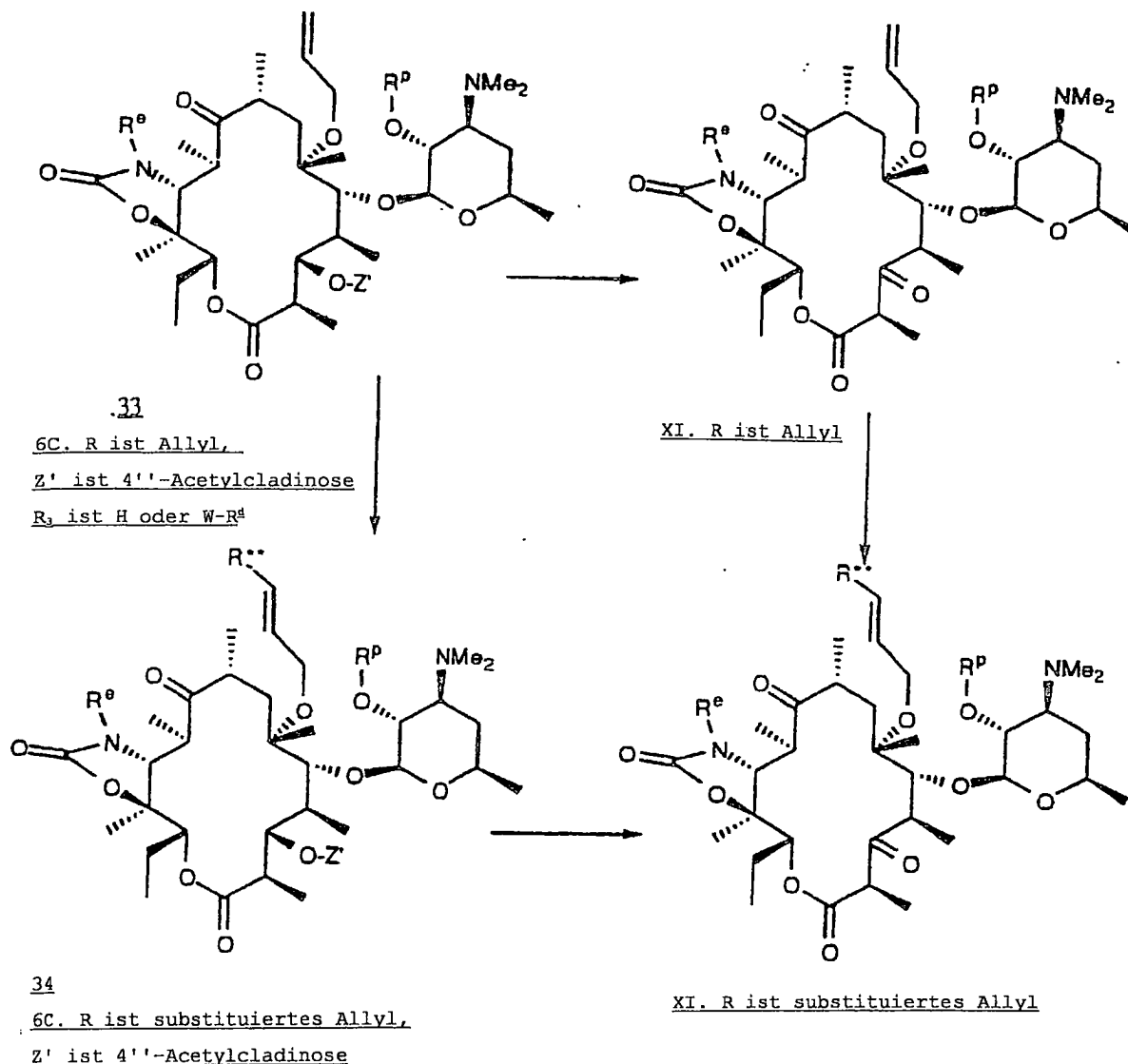
[0130] Schema 6 beschreibt alternative Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit der Formel XI, worin L CO ist, T -NH- oder -N(W-R^d)- ist und R substituiertes Alkenyl ist. Die 6-O-Allylerythromycinverbindung 33 wird in die Verbindung mit der Formel XI umgewandelt, worin L CO ist, T -NH- oder -N(W-R^d)- ist und R Allyl ist, durch Entfernen der Cladinose und Oxidation der 3-Hydroxylgruppe, wie in früheren Schemata beschrieben. Die anschließende Reaktion der Verbindung mit der Formel XI, worin L CO ist, T -NH- oder -N(W-R^d)- ist und R Allyl ist, mit einer Verbindung, die die Formel R^{**}-Halogen hat, worin R^{**} Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, unter Heck-Bedingungen mit Pd(II) oder Pd(O), Phosphin und Amin oder anorganischer Base (siehe Organic Reactions, 1982, 27, 345–390) ergibt das gewünschte Produkt mit der Formel XI, worin L CO, T N(R^d) und R substituiertes Alkenyl ist.

[0131] Alternativ wird die Verbindung 33 in die 6-O-(substituiertes Alkenyl)-Verbindung mit der Formel 34 umgewandelt durch Reaktion mit einem Arylhalogenid, einem substituierten Arylhalogenid, einem Heteroarylhalogenid oder substituierten Heteroarylhalogenid unter Heck-Bedingungen mit Pd(II) oder Pd(O), Phosphin und Amin oder anorganischer Base, wie soeben beschrieben. Die Verbindung 34 kann dann in das gewünschte Produkt mit der Formel XI umgewandelt werden, worin L CO, T -NH- oder -N(W-R^d)- und R substituiertes Alkenyl ist, durch Entfernen der Cladinose und Oxidation der 3-Hydroxylgruppe wie in früheren Schemata beschrieben.

Schema 5



Schema 6



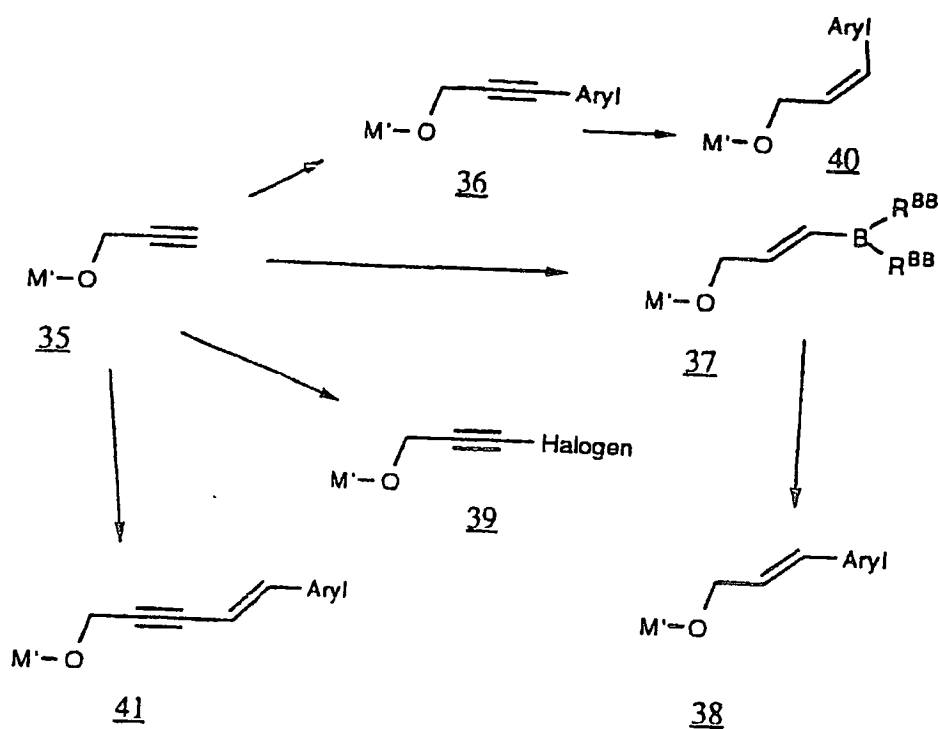
[0132] Repräsentative Beispiele für wiederum eine weitere Ausarbeitung der 6-Position sind in Schema 7 dargestellt. Die gewünschte 6-O-substituierte Verbindung kann durch chemische Modifikation einer zunächst hergestellten 6-O-Propargylverbindung hergestellt werden. Zum Beispiel kann Verbindung 35, worin R 6-O-CH₂-C≡CH ist und M' das Makrolidringssystem darstellt, weiter derivatisiert werden. Die Dreifachbindung der Alkinverbindung 35 kann behandelt werden mit einem Arylhalogenid, einem substituierten Arylhalogenid, einem Heteroarylhalogenid oder substituierten Heteroarylhalogenid in Gegenwart von Pd(triphenylphosphin)₂Cl₂ und CuI in Gegenwart eines organischenamins, wie z.B. Triethylamin, um die Verbindung 36 zu ergeben. Verbindung 35 kann auch mit einem Boronsäurederivat HB(OR^{ZZ}) behandelt werden, worin R^{ZZ} H oder C₁-C₁₀-Alkyl ist, in einem aprotischen Lösungsmittel bei 0°C bis Raumtemperatur, um die Verbindungen 37 zu ergeben, die dann behandelt werden mit Pd(triphenylphosphin)₄ und einem Arylhalogenid, einem substituierten Arylhalogenid, einem Heteroarylhalogenid oder substituierten Heteroarylhalogenid unter Suzuki-Reaktionsbedingungen, um die Verbindungen 38 zu ergeben. Verbindung 35 kann auch mit N-Halosuccinimid in Essigsäure behandelt werden, um die Verbindungen 39 zu ergeben. Außerdem kann Verbindung 35 mit einem substituierten Alkenylhalogenid, wie z.B. Ar-CH=CH-Halogen, behandelt werden, worin Ar Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, in Gegenwart von Pd(triphenylphosphin)₂Cl₂ und CuI in Gegenwart eines organischenamins, wie z.B. Triethylamin, um die entsprechend substituierten Verbindungen 41 zu ergeben. Weiterhin kann Verbindung 36 selektiv zu der entsprechenden cis-Olefinverbindung 40 reduziert werden, und zwar durch katalytische Hydrierung in Ethanol bei atmosphärischem Druck in Gegenwart von 5% Pd/BaSO₄ und Chinolin (Rao et al., J. Org. Chem., (1986), 51: 4158-4159).

[0133] Schema 8 beschreibt alternative Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit der Formel XI, worin L CO ist, T -NH- oder -N(W-R^d)- ist und R substituiertes Alkynyl ist. Die 6-O-Propargylerythromycinverbindung

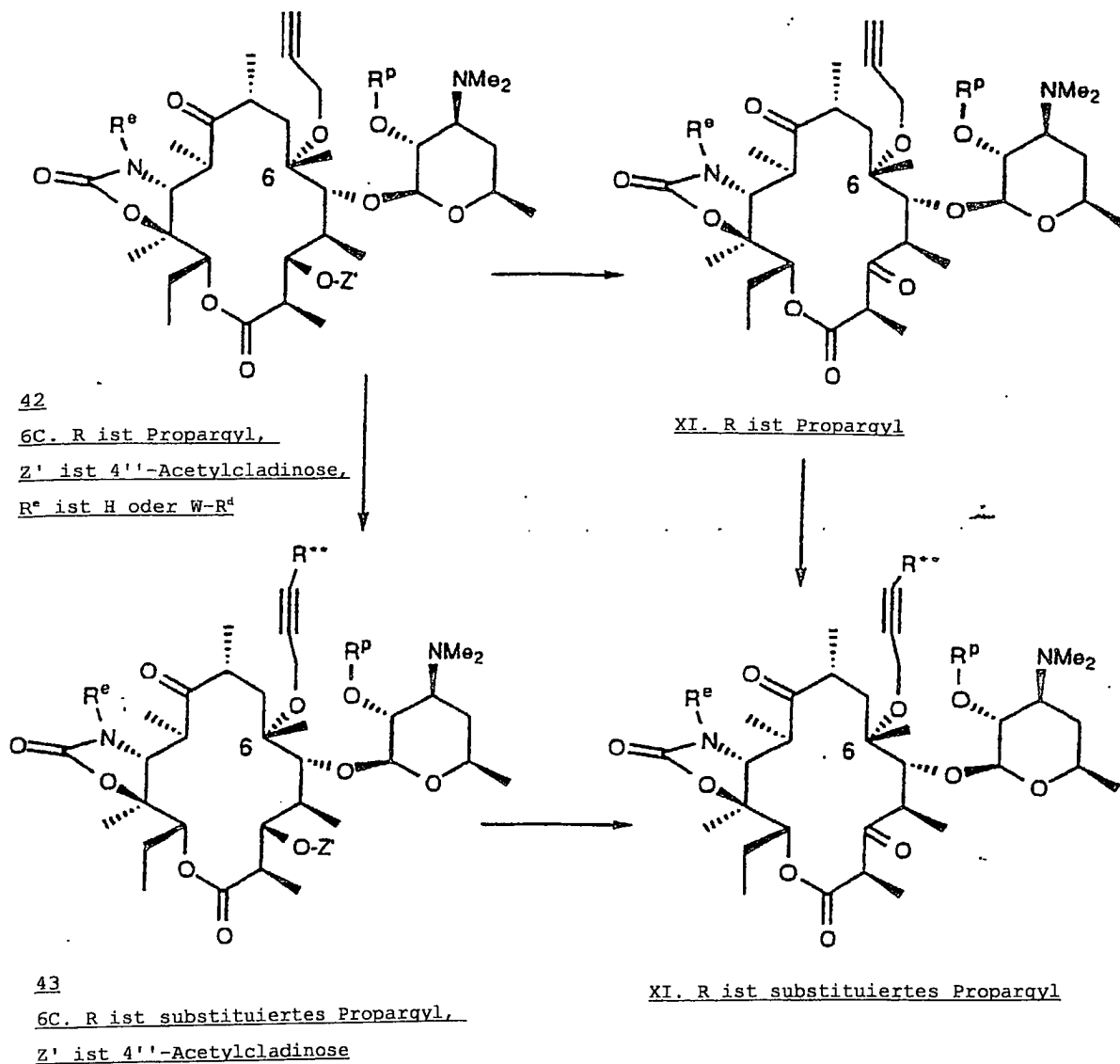
42 kann in die Verbindung mit der Formel XI umgewandelt werden, worin L CO ist, T N(R^d) ist und R Propargyl ist, durch Entfernen der Cladinose und Oxidierung der 3-Hydroxylgruppe, wie in früheren Schemata beschrieben. Die anschließende Reaktion der Verbindung mit der Formel XI, worin L CO ist, T N(R^d) ist und R Propargyl ist, mit einer Verbindung, die die Formel R^{**}-Halogen hat, worin R^{**} Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, in Gegenwart von Pd(triphenylphosphin)₂Cl₂ und CuI in Gegenwart eines organischenamins, wie z.B. Triethylamin, ergibt das gewünschte Produkt mit der Formel XI, worin L CO ist, T -NH- oder -N(W-R^d)- ist und R substituiertes Alkynyl ist.

[0134] Verbindung 42 wird umgewandelt in die 6-O-(substituiertes Alkynyl)-Verbindung mit der Formel 43, durch Reaktion mit einer Verbindung, die die Formel R^{**}-Halogen hat, worin R^{**} Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, in Gegenwart von Pd(triphenylphosphin)₂Cl₂ und CuI in Gegenwart eines organischenamins, wie z.B. Triethylamin, wie soeben beschrieben. Verbindung 43 wird dann in das gewünschte Produkt mit der Formel XI umgewandelt, worin L CO ist, T -NH- oder -N(W-R^d)- ist und R substituiertes Alkynyl ist, und zwar durch Entfernen der Cladinose und Oxidation der 3-Hydroxygruppe wie in früheren Schemata beschrieben.

Schema 7



Schema 8



[0135] Das oben Stehende wird besser verständlich durch Bezugnahme auf die folgenden Beispiele, die zur Veranschaulichung geliefert werden und nicht dazu dienen, den Schutzzumfang des erfinderischen Konzepts einzuschränken.

Beispiel 1

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist Allyl

Schritt 1a: Verbindung 4 von Schema 1a; V ist N-O-(1-Isopropoxycyclohexyl), R ist Allyl, R^p ist Trimethylsilyl.

[0136] Zu einer 0°C-Lösung aus 2',4''-bis-O-Trimethylsilylerythromycin A 9-[O-(1-Isopropoxycyclohexyl)oxim (1,032 g, 1,00 mmol), hergestellt nach dem Verfahren von U.S. Pat. Nr. 4,990,602 in 5 ml DMSO und 5 ml THF, wurde frisch destilliertes Allylbromid (0,73 ml, 2,00 mmol) gegeben. Nach ungefähr 5 Minuten wurde eine Lösung aus Kalium-tert-butoxid (1 M 2,0 ml, 2,0 ml) in 5 ml DMSO und 5 ml THF tropfenweise über einen Zeitraum von 4 Stunden hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde in vacuo konzentriert, um die gewünschte Verbindung (1,062 g) als weißen Schaum zu ergeben.

Schritt 1b: Verbindung 5 aus Schema 1a; V ist NOH, R ist Allyl.

[0137] Zu einer Lösung der Verbindung, die aus Schritt 1a resultiert (1,7 g), in 17 ml Acetonitril und 8,5 ml Wasser wurden bei Raumtemperatur 9 ml Essigsäure hinzugegeben. Nach mehreren Stunden bei Raumtem-

peratur wurde die Reaktionsmischung mit 200 ml Toluol verdünnt und in vacuo konzentriert. Es wurde festgestellt, dass der gewonnene Rückstand nicht umgesetztes Ausgangsmaterial enthielt, daher wurden zusätzliches Acetonitril (15 ml), Wasser (70 ml) und HOAc (2 ml) hinzugefügt. Nach 2 Stunden wurde ein zusätzliches 1 ml-Aliquot von HOAc hinzugefügt. Nach ungefähr drei weiteren Stunden wurde die Reaktionsmischung über Nacht in den Gefrierapparat gestellt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, mit 200 ml Toluol verdünnt und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde zweimal mit Toluol ausgetrieben und auf konstantes Gewicht (1,524 g) getrocknet.

Schritt 1c: Verbindung 6 aus Schema 1a; R ist Allyl.

[0138] Die Verbindung, die aus Schritt 1b resultiert (1,225 g), in 16 ml 1:1 Ethanol-Wasser wurde mit NaHSO₃ (700 mg) und Ameisensäure (141 µl) behandelt und bei 86°C für 2,5 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit 5–6 ml Wasser verdünnt, mit 1 N NaOH auf pH 9–10 alkalisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen (2×), über MgSO₄ getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Das rohe Material wurde durch Säulenchromatographie gereinigt, unter Elution mit 1% MeOH in Methylenchlorid, das 1% Ammoniumhydroxid enthielt, um 686 mg (57%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 219.3 (C-9), 174.8 (C-1), 135.5 (C-17), 116.3 (C-18), 101.9 (C-1'), 95.9 (C-1''), 79.7 (C-5), 78.8 (C-6), 78.5 (C-3), 74.1 (C-12), 72.4 (C-3''), 70.6 (C-11), 68.1 (C-5'), 65.5 (C-16), 65.1 (C2'), 49.0 (C-3'' O-CH₃), 45.0 (C-2), 44.1 (C-8), 39.7 (NMe₂), 37.9 (C-4), 37.9 (C-4), 34.6 (C-2''), 28.4 (C-4'), 21.0, 20.6 (C-3'' CH₃, C-6' CH₃), 20.8 (C-14), 18.3 (C-6''), 18.1 (C-8 CH₃), 15.7, 15.6 (C-2 CH₃, C-6 CH₃), 11.9 (C-10 CH₃), 10.1 (C-15), 8.9 (C-4 CH₃). MS (FAB)⁺ m/e 774 (M + H)⁺, 812 (M + K)⁺.

Schritt 1d: Verbindung 7 in Schema 1b; R ist Allyl.

[0139] Zu einer Suspension der in Schritt 1c hergestellten Verbindung (7,73 g, 10,0 mmol) in Ethanol (25 ml) und Wasser (75 ml) wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten wässriges 1 M HCl (18 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 9 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Wässrige 2 M NaOH (9 ml, 18 mmol) führte zur Bildung eines weißen Niederschlags. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um die Des-Cladinosylverbindung 7 (3,11 g) zu ergeben.

Schritt 1e: Verbindung 8 von Schema 1b; R ist Allyl, R^p ist Benzoyl.

[0140] Zu einer Lösung des Produkts aus Schritt 1d (2,49 g, 4,05 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wurden Benzoessäureanhydrid (98%, 1,46 g, 6,48 mmol) und Triethylamin (0,90 ml, 6,48 mmol) gegeben, und die weiße Suspension wurde 26 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Wässriges 5%-iges Natriumcarbonat wurde hinzugegeben, und die Mischung wurde 20 Minuten lang gerührt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um einen weißen Schaum zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (30% Aceton-Hexane) ergab die Titelverbindung (2,46 g) als einen weißen Feststoff.

Schritt 1f: Verbindung 9 aus Schema 1b; R ist Allyl, R^p ist Benzoyl; gleich wie Verbindung der Formel (II), R^a ist OH, R^c ist Benzoyl.

[0141] Zu einer –10°C-Lösung unter N₂ von N-Chlorsuccinimid (0,68 g, 5,07 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wurde über einen Zeitraum von 5 Minuten Dimethylsulfid (0,43 ml, 5,92 mmol) hinzugefügt. Die resultierende weiße Aufschlämmung wurde 20 Minuten lang bei –10°C gerührt, und dann wurde eine Lösung der Verbindung, die aus Schritt 1e resultierte (2,43 g, 3,38 mmol) in Dichlormethan (20 ml) hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang bei –10 bis –5°C gerührt. Triethylamin (0,47 ml, 3,38 mmol) wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 5 Minuten hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und einmal mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um einen weißen Schaum zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (30% Aceton-Hexane) ergab die Titelverbindung (2,27 g) als einen weißen Schaum.

Schritt 1a: Verbindung mit der Formel (VIII): X ist O, R ist Allyl.

[0142] Eine Lösung aus der Verbindung, die aus Schritt 1f resultierte (719 mg, 1,0 mmol), in Methanol (20 ml)

wurde unter Rückfluss 6 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in vacuo konzentriert, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt (95:5:0,5 Dichlormethan-Methanol-Ammoniak), um die gewünschte Verbindung (577 mg) als weißen Schaum zu ergeben.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 219.2 (C-9), 206.0 (C-3), 169.8 (C-1), 135.3, 117.5, 102.8, 78.4, 78.0, 75.9, 74.4, 70.3, 69.5, 69.0, 65.9, 64.6, 50.6, 45.4, 45.1, 40.2, 38.6, 37.8, 31.6, 28.4, 21.8, 21.3, 20.3, 18.1, 16.5, 14.7, 12.8, 12.3, 10.6. MS (FAB)⁺ m/e 614 (M + H)⁺.

Beispiel 2

Verbindung mit der Formel (VIII): X ist NOH, R ist Allyl.

[0143] Zu einer Lösung der Verbindung, die aus Beispiel 1 resultierte (122 mg, 0,2 mmol), in Ethanol wurden Hydroxylammoniumchlorid (76 mg, 1,1 mmol) und Triethylamin (56 μl , 0,4 mmol) hinzugegeben, und die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert, und der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert. Chromatographie auf Silikagel (95:5:0,5 Dichlormethan-Methanol-Ammoniak) ergab das E-Oxim (42 mg) und das Z-Oxim (38 mg) als weiße Schäume.

^{13}C (CDCl_3) δ 206.3 (C-3), 170.1 (C-9), 169.8 (C-1), 136.1, 116.5, 102.7, 78.6, 78.2, 75.5, 74.1, 70.3, 70.2, 69.4, 65.9, 64.7, 50.6, 45.2, 40.2, 37.3, 33.1, 28.4, 25.4, 21.9, 21.3, 20.3, 18.6, 16.5, 14.9, 14.7, 12.8, 10.7. MS (FAB)⁺ m/e 629 (M + H)⁺.

Beispiel 3

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist Propyl.

[0144] Eine Lösung der Verbindung, die aus Beispiel 1 resultierte (122 mg, 0,2 mmol), in Ethanol wurde mit Stickstoff gespült, und 10% Palladium auf Kohlenstoff (20 mg) wurde hinzugefügt. Die Mischung wurde dann mit Wasserstoff gespült, und die Reaktionsmischung wurde über Nacht unter positivem Wasserstoffdruck gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und in vacuo konzentriert, um ein Glas zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (95:5:0,5 Dichlormethan-Methanol-Ammoniak) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 220.2 (C-9), 206.5 (C-3), 169.9 (C-1), 102.7, 78.1, 77.7, 75.7, 74.1, 70.3, 69.4, 65.9, 64.5, 50.6, 45.4, 44.7, 40.2, 38.5, 37.5, 28.4, 22.3, 21.9, 21.3, 20.3, 18.3, 16.5, 14.9, 14.7, 12.4, 10.6, 10.2. MS (FAB)⁺ m/e 616 (M + H)⁺.

Beispiel 4

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CHO}$.

Schritt 4a: Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CHO-N-Oxid}$.

[0145] Ozon wurde 45 Minuten lang durch eine -78°C -Lösung in Dichlormethan (100 ml) der Verbindung, die aus Beispiel 1 resultierte (2,45 g, 4,0 mmol) hindurchgeführt. Die Reaktionsmischung wurde dann 10 Minuten lang mit Stickstoff gespült. Dimethylsulfid (1,46 ml, 20 mmol) wurde bei -78°C hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in vacuo konzentriert, um einen weißen Schaum (2,78 g) zu ergeben, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Schritt 4b: Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CHO}$.

[0146] Die gewünschte Verbindung wurde hergestellt durch Erhitzen einer Lösung in THF (40 ml) der Verbindung, die aus Schritt 4a resultierte (2,78 g, 4,0 mmol), und Triphenylphosphin (2,62 g, 10,0 mmol) bei 55°C für 2,5 Stunden. Die Reaktionsmischung wurde in vacuo konzentriert, um einen weißen Schaum zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (1:1 Aceton-Hexan, dann 75:25:0,5 Aceton-Hexan-Triethylamin) ergab die gewünschte Verbindung (1,29 g) als einen weißen Feststoff. MS (FAB)⁺ m/e 616 (M + H)⁺.

Beispiel 5

Verbindung mit der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$.

[0147] Zu einer Lösung in Methanol (5 ml) der in Beispiel 4 hergestellten Verbindung (46 mg, 0,08 mmol) wurden Triethylamin (31 μl , 0,225 mmol) und Hydroxylammoniumchlorid (7,7 mg, 0,112 mmol) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde 6 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um ein klares Glas zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (95:5:0,5 Dichlormethan-Methanol-Ammoniak) ergab die Titelverbindung (29 mg) als einen weißen Feststoff. MS (FAB)⁺ m/e 631 (M + H)⁺.

Beispiel 6

Verbindung der Formel (VIII): X ist NOH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$.

[0148] Die Titelverbindung (7,0 mg) wurde aus der Chromatographie gewonnen, die in Beispiel 5 beschrieben ist. MS (FAB)⁺ m/e 631 (M + H)⁺. MS (FAB)⁺ m/e 645 (M + H)⁺.

Beispiel 7

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CN}$.

[0149] Zu einer Lösung unter Stickstoff der Verbindung, die in Beispiel 5 hergestellt wurde (168 mg, 0,267 mmol) in THF (5 ml) wurden Diisopropylcarbodiimid (83 μl , 0,534 mmol) und CuCl (2,7 mg, 0,027 mmol) hinzugegeben, und die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um ein klares Glas zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (95:5:0,5 Dichlormethan-Methanol-Ammoniak) ergab die Titelverbindung (63 mg) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 219.5 (C-9), 205.6 (C-3), 169.9 (C-1), 103.4, 81.3, 78.2, 77.4, 77.1, 74.0, 70.2, 69.7, 69.1, 65.9, 51.1, 48.6, 46.7, 44.3, 40.2, 38.0, 37.6, 28.2, 23.5, 21.2, 19.7, 17.8, 16.1, 14.4, 11.9, 10.5, 10.5. MS (FAB)⁺ m/e 613 (M + H)⁺.

Beispiel 8

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

[0150] Zu einer Lösung in Methanol (10 ml) der in Beispiel 4 hergestellten Verbindung (170 mg, 0,276 mmol) wurde Ammoniumacetat (212 mg, 2,76 mmol) hinzugefügt, und die Mischung wurde auf 0°C gekühlt. Natriumcyanoborhydrid (34 mg, 0,553 mmol) wurde hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 30 Stunden lang bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit wässrigem 5%-igem Natriumcarbonat, wässrigem 2%-igem Tris(hydroxymethyl)aminomethan und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Chromatographie auf Silikagel (90:10:0,5 Dichlormethan-Methanol-Ammoniak) ergab die Titelverbindung (90 mg) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.0 (C-9), 206.3 (C-3), 170.6 (C-1), 102.7, 78.9, 78.5, 75.1, 74.9, 70.3, 69.4, 67.8, 65.9, 63.1, 50.8, 45.8, 44.9, 41.7, 40.3, 38.8, 38.2, 28.4, 22.2, 21.3, 20.7, 19.2, 16.6, 14.9, 12.8, 12.4, 10.9. MS (FAB)⁺ m/e 617 (M + H)⁺.

Beispiel 9

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-Phenyl}$.

[0151] Zu einer 0°C-Lösung in Methanol (10 ml) der in Beispiel 4 hergestellten Verbindung (121,3 mg, 0,200 mmol) wurden Essigsäure (114 μl , 2,00 mmol) und Benzylamin (218 μl , 2,00 mmol) hinzugefügt, und die Mischung wurde 10 Minuten lang gerührt. Natriumcyanoborhydrid (24,8 mg, 0,400 mmol) wurde hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden lang gerührt. Zusätzliches Natriumcyanoborhydrid (24,8 mg, 0,400 mmol) wurde dann hinzugegeben, und das Rühren wurde für 5 Stunden fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit wässrigem 5%-igem Natriumcarbonat, wässrigem 2%-igem Tris(hydroxymethyl)aminomethan und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in va-

cuo konzentriert. Chromatographie auf Silikagel (95:5:0,5 Dichlormethan-Methanol-Ammoniak), gefolgt von einer zweiten Chromatographie (50:50:0,5 Acetan-Hexane-Triethylamin) ergab die Titelverbindung (82 mg) als einen weißen Schaum.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 216.6 (C-9), 206.3 (C-3), 170.5 (C-1), 139.0, 128.6, 128.3, 126.9, 102.4, 78.9, 78.4, 75.1, 74.8, 70.2, 69.4, 67.8, 65.9, 61.7, 53.2, 50.7, 48.2, 45.6, 44.8, 40.2, 38.8, 38.0, 28.3, 21.9, 21.3, 20.6, 18.8, 16.6, 14.6, 12.6, 12.3, 10.7. MS (FAB) $^+$ m/e 707 (M + H) $^+$.

Beispiel 10

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-Phenyl}$.

[0152] Zu einer 0°C-Lösung in Methanol (10 ml) der in Beispiel 4 hergestellten Verbindung (121,3 mg, 0,200 mmol) wurden Essigsäure (114 μl , 2,00 mmol) und Phenethylamin (218 μl , 2,00 mmol) hinzugegeben, und die Mischung wurde 10 Minuten lang gerührt. Natriumcyanoborhydrid (24,8 mg, 0,400 mmol) und die Reaktionsmischung wurden 16 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit wässrigem 5%-igem Natriumcarbonat, wässrigem 2%-igem Tris(hydroxymethyl)aminomethan und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Chromatographie auf Silikagel (90:10:0,5 Dichlormethan-Methanol-Ammoniak) ergab die Titelverbindung (60,1 mg) als einen weißen Schaum. MS (FAB) $^+$ m/e 721 (M + H) $^+$.

Beispiel 11

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-Phenyl}$.

[0153] Zu einer 0°C-Lösung in Methanol (10 ml) der in Beispiel 4 hergestellten Verbindung (121,3 mg, 0,200 mmol) wurde L-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid (129 mg, 0,600 mmol) hinzugefügt, und die Mischung wurde 10 Minuten lang gerührt. Natriumcyanoborhydrid (24,8 mg, 0,400 mmol) und die Reaktionsmischung wurden 22 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit wässrigem 5%-igem Natriumcarbonat, wässrigem 2%-igem Tris(hydroxymethyl)aminomethan und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Chromatographie auf Silikagel (95:5:0,5 Dichlormethan-Methanol-Ammoniak) ergab die Titelverbindung (60,1 mg) als weißen Schaum.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 217.8 (C-9), 206.4 (C-3), 170.5 (C-1), 170.4, 137.5, 129.4, 128.2, 126.4, 102.4, 78.8, 78.4, 75.2, 74.9, 70.2, 69.4, 68.5, 65.9, 63.1, 61.6, 51.4, 50.7, 47.1, 45.5, 44.7, 40.2, 39.2, 38.4, 28.4, 21.8, 21.2, 20.6, 18.7, 16.6, 14.7, 12.6, 12.2, 10.7. MS (FAB) $^+$ m/e 779 (M + H) $^+$.

Beispiel 12

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-(4-Pyridyl)}$.

[0154] Die gewünschte Verbindung wurde hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 10, außer dass Phenethylamin durch 4-Aminomethylpyridin ersetzt wurde.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 217.8 (C-9), 206.2 (C-3), 170.6 (C-1), 149.7, 148.2, 123.3, 102.5, 78.9, 78.4, 75.0, 74.9, 70.2, 69.5, 68.4, 65.9, 61.7, 52.4, 50.7, 48.7, 45.7, 44.8, 40.2, 39.2, 39.5, 38.2, 28.4, 21.8, 21.3, 20.6, 18.7, 16.6, 14.6, 12.6, 12.2, 10.7. MS (FAB) $^+$ m/e 708 (M + H) $^+$.

Beispiel 13

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-(4-Chinoly)}$.

[0155] Zu einer Lösung aus der in Beispiel 8 hergestellten Verbindung (90 mg, 0,15 mmol) in Methanol (2 ml) wurden 4-Chinolinocarboxaldehyd (23 mg, 0,15 mmol), Essigsäure (8,6 μl , 0,15 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (9,4 mg, 0,15 mmol) hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 15 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit wässrigem 5%-igem Natriumcarbonat, wässrigem 2%-igem Tris(hydroxymethyl)aminomethan und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Chromatographie auf Silikagel (90:10:0,5 Dichlormethan-Methanol-Ammoniak) ergab die Titelverbindung (32 mg) als einen gebrochenen weißen Feststoff. MS (FAB) $^+$ m/e 758 (M + H) $^+$.

Beispiel 14

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -Phenyl.

Schritt 14a: Verbindung 9 von Schema 2; X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -Phenyl, R^p ist Benzoyl.

[0156] Zu einer Lösung unter Stickstoff der in Beispiel 1, Schritt 6, hergestellten Verbindung (717 mg, 1,00 mmol), Palladium(II)acetat (22 mg, 0,100 mmol) und Triphenylphosphin (52 mg, 0,200 mmol) in Acetonitril (5 ml) wurde Iodbenzen (220 µl, 2,00 mmol) und Triethylamin (280 µl, 2,00 mmol) hinzugefügt, und die Mischung wurde auf -78°C abgekühlt, entgast und versiegelt. Die Reaktionsmischung wurde dann für 0,5 Stunden auf 60°C erwärmt und 12 Stunden lang bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat, einmal mit wässrigem 2%-igem Tris(hydroxymethyl)aminomethan und einmal mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Chromatographie auf Silikagel (95:5:0,5 Dichlormethan-Methanol-Ammoniak) ergab die Titelverbindung (721 mg) als einen gebrochen weißen Schaum.

Schritt 14b: Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -Phenyl.

[0157] Entschützen der in Schritt 14a hergestellten Verbindung wurde erreicht durch Erhitzen in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 219.4 (C-9), 206.0 (C-3), 169.8 (C-1), 137.0, 132.6, 128.3, 127.3, 126.7, 126.6, 102.7, 78.4, 78.2, 75.9, 74.3, 70.3, 69.5, 69.1, 65.9, 64.2, 50.6, 45.4, 45.3, 40.2, 38.7, 37.7, 28.3, 21.9, 21.2, 20.3, 18.1, 16.5, 14.6, 13.0, 12.3, 10.8. MS (FAB)⁺ m/e 690 (M + H)⁺.

Beispiel 15

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Phenyl.

[0158] Eine Lösung aus der in Beispiel 14 hergestellten Verbindung (170 mg, 0,247 mmol) in Methanol (10 ml) wurde mit Stickstoff gespült. 10% Palladium auf Kohlenstoff (50 mg) wurde hinzugefügt, und die Mischung wurde mit Wasserstoff gespült und 18 Stunden lang unter positivem Wasserstoffdruck gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Celit filtriert, und der Filterkuchen wurde mit Dichlormethan gespült. Das Filtrat wurde in vacuo konzentriert, um ein farbloses Glas zu ergeben. Das Glas wurde in Ether aufgenommen, Hexan wurde hinzugefügt, und die Lösungsmittel wurden in vacuo entfernt, um die Titelverbindung (67 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 220.2 (C-9), 206.5 (C-3), 170.0 (C-1), 142.3, 128.4, 128.1, 125.4, 102.6, 78.2, 78.0, 75.6, 74.2, 70.3, 69.5, 69.4, 65.9, 62.1, 50.6, 45.4, 44.6, 40.2, 38.8, 37.5, 32.1, 30.3, 28.4, 21.9, 21.3, 20.2, 18.4, 16.5, 14.9, 12.4, 10.6. MS (FAB)⁺ m/e 692 (M + H)⁺.

Beispiel 16

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-Methoxyphenyl).

[0159] Die gewünschte Verbindung wurde hergestellt nach dem Verfahren von Beispiel 14, außer dass Iodbenzen durch 4-Iodanisol ersetzt wurde. MS (FAB)⁺ m/e 720 (M + H)⁺.

Beispiel 17

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-Chlorphenyl).

[0160] Die gewünschte Verbindung wurde hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 14, außer dass Iodbenzen durch 1-Chlor-4-iodbenzen ersetzt wurde.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 219.6 (C-9), 206.0 (C-3), 169.8 (C-1), 139.6, 135.5, 131.3, 128.5, 127.9, 127.3, 102.7, 78.4, 78.2, 75.9, 74.2, 70.3, 69.5, 69.2, 65.9, 64.1, 50.6, 45.4, 45.3, 40.2, 38.6, 37.6, 28.4, 21.8, 21.2, 20.3, 18.0, 16.5, 14.6, 13.0, 12.2, 10.8. MS (FAB)⁺ m/e 724 (M + H)⁺.

Beispiel 18

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$.

Schritt 18a: Verbindung 9 aus Schema 2; X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$, R^p ist Benzoyl.

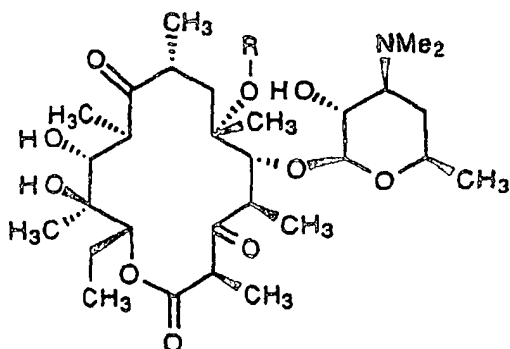
[0161] Eine Mischung aus der Verbindung, die in Beispiel 1, Schritt f, hergestellt wurde (1,80 g, 0,25 mmol), Palladium(II)acetat (11 mg, 0,05 mmol) und Tri-*o*-tolylphosphin (30 mg, 0,10 mmol) und 3-Bromchinolin (68 µl, 0,5 mmol) in Acetonitril (2 ml) wurde auf -78°C gekühlt, entgast und versiegelt. Die Reaktionsmischung wurde dann für 2 Stunden auf 50°C erhitzt und 16 Stunden lang bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit wässrigem 5%-igem Natriumcarbonat, wässrigem 2%-igem Tris(hydroxymethyl)aminomethan und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Chromatographie auf Silikagel (98:2 Dichlormethan-Methanol) ergab die Titelverbindung (186 mg) als einen gebrochen weißen Schaum. MS (FAB)⁺ m/e 845 (M + H)⁺.

Schritt 18b: Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$.

[0162] Entschützen der in Schritt 18a hergestellten Verbindung wurde erzielt durch Erhitzen in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g.

¹³CNMR (CDCl₃) δ 219.7 (C-9), 205.9 (C-3), 169.8 (C-1), 152.1, 150.0, 147.5, 140.2, 132.6, 130.0, 129.2, 129.1, 128.8, 128.1, 127.9, 126.5, 102.8, 78.5, 78.2, 75.9, 74.2, 70.2, 69.4, 69.2, 65.9, 64.1, 50.6, 45.4, 45.3, 40.2, 38.7, 37.6, 28.4, 21.8, 21.2, 20.3, 18.0, 16.5, 14.6, 13.0, 12.2, 10.8. MS (FAB)⁺ m/e 741 (M + H)⁺.

[0163] Unter Anwendung der Verfahren, die in den obigen Beispielen und Schemata beschrieben sind, und Verfahren, die im Fachgebiet der synthetischen organischen Chemie bekannt sind, können die folgenden Verbindungen mit der Formel VIII, worin X O ist, hergestellt werden. Diese Verbindungen, bei denen der R-Substituent wie in der Tabelle unten beschrieben ist, haben die



<u>Beispiel Nr.</u>	<u>Substituent</u>
19	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
20	R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$
21	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
22	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{OH}$
23	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
24	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Morpholinyl})$
25	R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
26	R ist $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$
27	R ist $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$
28	R ist $-\text{CH}_2\text{F}$
29	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
30	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_3$
31	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
32	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$
33	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
34	R ist $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$
35	R ist $-\text{Cyclopropyl}$
36	R ist $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$
37	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
38	R ist $-\text{CH}_2\text{-Cyclopropyl}$
39	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$
40	R ist $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
41	R ist $-\text{CH}_2\text{-}(4\text{-Nitrophenyl})$
42	R ist $-\text{CH}_2\text{-}(4\text{-Chlorphenyl})$
43	R ist $-\text{CH}_2\text{-}(4\text{-Methoxyphenyl})$
44	R ist $-\text{CH}_2\text{-}(4\text{-Cyanophenyl})$
45	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$
46	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$
47	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$
48	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$
49	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
50	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{-Phenyl}$
51	R ist $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-Si}(\text{CH}_3)_3$
52	R ist $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
53	R ist $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$
54	R ist $-\text{CH}_2\text{-}(2\text{-Pyridyl})$
55	R ist $-\text{CH}_2\text{-}(3\text{-Pyridyl})$

56	R ist -CH ₂ -(4-Pyridyl)
57	R ist -CH ₂ -(4-Chinolylyl)
58	R ist -CH ₂ NO ₂
59	R ist -CH ₂ C(O)OCH ₃
60	R ist -CH ₂ C(O)-Phenyl
61	R ist -CH ₂ C(O)CH ₂ CH ₃
62	R ist -CH ₂ Cl
63	R ist -CH ₂ S(O) ₂ -Phenyl
64	R ist -CH ₂ CH=CHBr
65	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Chinolylyl)
66	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Chinolylyl)
67	R ist -CH ₂ CH=CH-(5-Chinolylyl)
68	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-Chinolylyl)
69	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Benzoxazolyl)
70	R ist -CH ₂ CH=CH-(7-Benzimidazolyl)

Beispiel 71

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist -CH₂CH=CH₂.

Schritt 71a: Verbindung 10 aus Schema 2; R ist -CH₂CH=CH₂, R^p ist Benzoyl.

[0164] Zu einer -35°C-Lösung unter Stickstoff in THF (60 ml) der in Beispiel 1, Schritt f, hergestellten Verbindung (3,58 g, 5,00 mmol) wurde Natriumhexamethyldisilazid (1,0 M in THF, 5,5 ml, 5,5 mmol) gegeben, und die resultierende weiße Suspension wurde 30 Minuten lang gerührt. Eine Lösung aus Carbonyldiimidazol (4,05 g, 25 mmol) in THF (40 ml) wurde bei -35°C über einen Zeitraum von 20 Minuten tropfenweise hinzugefügt, und dann wurde das Kältebad entfernt, und die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Chromatographie auf Silikagel (30% Aceton-Hexan) ergab die Titelverbindung (2,6 g) als weißen Schaum. MS (FAB)⁺ m/e 744 (M + H)⁺.

Schritt 71b: Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist -CH₂CH=CH₂.

[0165] Das Entschützen der in Schritt 71a hergestellten Verbindung wurde erreicht durch Erhitzen in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 212.1 (C-9), 205.0 (C-3), 168.9 (C-1), 153.6, 134.4, 118.4, 103.1, 84.7, 80.5, 78.7, 77.1, 76.9, 70.3, 69.5, 65.9, 64.8, 50.8, 46.5, 44.1, 40.2, 38.8, 38.1, 28.4, 22.7, 21.2, 20.5, 18.3, 14.5, 13.6, 12.6, 10.6. MS (FAB)⁺ m/e 640 (M + H)⁺.

Beispiel 72

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist -CH₂CH=CH-Phenyl.

Schritt 72a: Verbindung 10 aus Schema 2; R ist -CH₂CH=CH-Phenyl, R^p ist Benzoyl.

[0166] Eine Lösung der in Beispiel 14, Schritt a, hergestellten Verbindung (150 mg, 0,20 mmol) in THF (5 ml) wurde auf -35°C gekühlt und mit Stickstoff gespült. Lithiumhexamethyldisilazid (1,0 M in THF, 0,22 ml, 0,22 mmol) über einen Zeitraum von 2 Minuten bei -35°C. Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten lang bei -35°C gerührt, und dann wurde eine Lösung aus Carbonyldiimidazol (162 mg, 1,00 mmol) in THF (3 ml) tropfenweise

über einen Zeitraum von 2 Minuten hinzugegeben. Das Kältebad wurde entfernt, und die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C gekühlt, und wässriges 0,5 M KH_2PO_4 wurde hinzugefügt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert. Chromatographie auf Silikagel (30% Aceton-Hexan) ergab die Titelverbindung (87 mg) als einen weißen Feststoff. MS (FAB)⁺ m/e 820 (M + H)⁺.

Schritt 72b: Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -Phenyl.

[0167] Das Entschützen der in Schritt 72a hergestellten Verbindung wurde erzielt durch Erhitzen in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g.

¹³C NMR (CDCl_3) δ 212.4 (C-9), 205.2 (C-3), 168.3 (C-1), 153.3, 136.4, 134.9, 128.3, 127.6, 127.0, 124.7, 103.2, 84.5, 80.8, 78.7, 78.0, 70.3, 69.6, 65.9, 64.5, 50.9, 46.9, 44.4, 40.2, 39.1, 37.8, 28.3, 23.0, 21.2, 20.4, 18.1, 14.8, 14.4, 13.7, 12.6, 10.8. MS (FAB)⁺ m/e 716 (M + H)⁺.

Beispiel 73

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Phenyl.

Schritt 73a: Verbindung 8 aus Schema 1b; R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Phenyl, R^p ist Benzoyl.

[0168] Die gewünschte Verbindung wurde hergestellt durch Reaktion der Verbindung aus Beispiel 15 mit Benzoesäureanhydrid gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt e.

Schritt 73b: Verbindung 10 aus Schema 1b; R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Phenyl, R^p ist Benzoyl.

[0169] Eine Lösung aus der in Schritt 73a hergestellten Verbindung (104 mg, 0,13 mmol) in THF (5 ml) wurde auf -35°C gekühlt und mit Stickstoff gespült. Natriumhexamethyldisilazid (1,0 M in THF, 0,16 ml, 0,16 mmol) über einen Zeitraum von 1 Minute bei -35°C . Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten lang bei -35°C gerührt, und dann wurde eine Lösung aus Carbonyldiimidazol (105 mg, 0,65 mmol) in THF (3 ml) tropfenweise über einen Zeitraum von 1 Minute hinzugegeben. Das Kältebad wurde entfernt, und die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Phase wurde mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um ein farbloses Glas zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (30% Aceton-Hexan) ergab die Titelverbindung (63 mg) als einen weißen Feststoff. MS (FAB)⁺ m/e 822 (M + H)⁺.

Schritt 73c: Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Phenyl.

[0170] Das Entschützen der in Schritt 73b hergestellten Verbindung wurde durchgeführt durch Erhitzen in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g.

¹³C NMR (CDCl_3) δ 211.8 (C-9), 205.1 (C-3), 169.6 (C-1), 153.6, 141.9, 128.5, 128.1, 125.5, 102.7, 84.6, 80.5, 78.3, 76.0, 70.2, 69.5, 65.9, 62.4, 50.7, 45.5, 44.5, 40.2, 38.6, 37.9, 31.9, 30.4, 28.4, 22.6, 21.2, 20.3, 18.5, 14.6, 13.4, 13.3, 12.6, 10.4. MS (FAB)⁺ m/e 718 (M + H)⁺.

Beispiel 74

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-Chlorphenyl).

Schritt 74a: Verbindung 10 aus Schema 1b; R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-Chlorphenyl), R^p ist Benzoyl.

[0171] Eine Lösung der Verbindung mit der Formel 10 (R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-Chlorphenyl), R^p ist Benzoyl), hergestellt wie in Beispiel 17 (165 mg, 0,20 mmol), in THF (5 ml) wurde auf -35°C gekühlt und mit Stickstoff gespült. Lithiumhexamethyldisilazid (1,0 M in THF, 0,22 ml, 0,22 mmol) über 2 Minuten bei -35°C . Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten lang bei -35°C gerührt, und dann wurde eine Lösung aus Carbonyldiimidazol (105 mg, 0,65 mmol) in THF (3 ml) tropfenweise über einen Zeitraum von 2 Minuten hinzugegeben. Das Kältebad wurde entfernt, und die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Phase wurde mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um ein farbloses Glas (219 mg) zu ergeben, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. MS (FAB)⁺ m/e 854 (M + H)⁺.

Schritt 74b: Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Chlorphenyl})$.

[0172] Das Entschützen der in Schritt 74a hergestellten Verbindung wurde durchgeführt durch Erhitzen in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 212.4 (C-9), 205.1 (C-3), 168.6 (C-1), 153.3, 135.0, 133.5, 133.2, 128.5, 128.3, 125.5, 103.2, 84.5, 80.7, 78.8, 78.0, 70.3, 69.6, 66.0, 64.3, 50.9, 46.9, 44.4, 40.2, 39.1, 37.8, 28.4, 23.0, 21.2, 20.4, 18.1, 14.8, 14.4, 13.6, 12.6, 10.7, MS (FAB) $^+$ m/e 750 (M + H) $^+$.

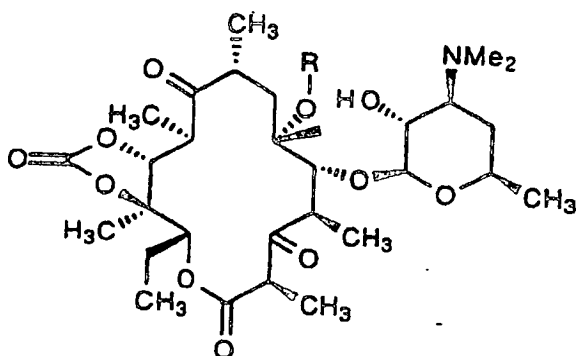
Beispiel 75

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist O, R ist $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinolyl})$.

[0173] Die Verbindung mit der Formel 10 (R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinolyl})$, R_p ist Benzoyl), hergestellt wie in Beispiel 18, wurde unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 71, Schritte a und b, in die Titelverbindung umgewandelt.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 212.4 (C-9), 205.2 (C-3), 168.7 (C-1), 153.4, 150.3, 147.6, 132.7, 131.1, 129.6, 129.0, 128.9, 128.4, 128.1, 127.7, 126.6, 103.2, 84.5, 80.6, 78.9, 77.5, 77.0, 70.3, 69.6, 65.9, 64.3, 50.9, 46.9, 44.5, 40.3, 39.0, 37.8, 28.4, 22.8, 21.2, 20.4, 18.1, 14.7, 14.4, 13.5, 12.6, 10.6. MS (FAB) $^+$ m/e 767 (M + H) $^+$.

[0174] Unter Anwendung der Verfahren, die in den obigen Beispielen und Schemata beschrieben sind, und Verfahren, die im Fachgebiet der synthetischen organischen Chemie bekannt sind, können die folgenden Verbindungen mit der Formel IX, worin L CO ist und T O ist, hergestellt werden. Diese Verbindungen, bei denen der R-Substituent wie in der Tabelle unten beschrieben ist, haben die Formel



Beispiel Nr.	Substituent
76	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₃
77	R ist -CH ₂ CH ₂ NH ₂
78	R ist -CH ₂ CH=NOH
79	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
80	R ist -CH ₂ F
81	R ist -CH ₂ CH ₂ -Phenyl
82	R ist -CH ₂ CH ₂ -(4-Pyridyl)
83	R ist -CH ₂ CH ₂ -(4-Chinolylyl)
84	R ist -CH ₂ CH(OH)CN
85	R ist -CH(C(O)OCH ₃)CH ₂ -Phenyl
86	R ist -CH ₂ CN
87	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Methoxyphenyl)
88	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Fluorphenyl)
89	R ist -CH ₂ CH=CH-(8-Chinolylyl)
90	R ist -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -Phenyl
91	R ist -CH ₂ -Phenyl
92	R ist -CH ₂ -(4-Pyridyl)
93	R ist -CH ₂ -(4-Chinolylyl)
94	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Pyridyl)
95	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Pyridyl)
96	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Chinolylyl)
97	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Chinolylyl)
98	R ist -CH ₂ CH=CH-(5-Chinolylyl)
99	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-Chinolylyl)
100	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Benzoxazolyl)
101	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Benzimidazolyl)

Beispiel 102

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH₂.

Schritt 102a: Verbindung 11 aus Schema 2; R ist -CH₂CH=CH, R^p ist Benzoyl.

[0175] Zu einer Lösung der Verbindung 10 (R ist -CH₂CH=CH₂, R^p ist Benzoyl), hergestellt wie in Beispiel 71, Schritt a (2,59 g, 3,48 mmol), in Benzol (100 ml) wurde 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 5,0 ml, 34 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit Stickstoff gespült, auf 80°C erwärmt und 3,5 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C gekühlt, und wässriges 0,5 M NaH₂PO₄ (100 ml) wurde hinzugefügt. Die Mischung wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, und die kombinierten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um einen weißen Schaum zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (30% Aceton-Hexane) ergab die Titelverbindung (1,74 g) als einen weißen Feststoff. MS (FAB)⁺ m/e 700 (M + H)⁺.

Schritt 102b: Verbindung 12 aus Schema 3a: R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p ist Benzoyl.

[0176] Eine Lösung in THF (30 ml) der in Schritt 102a hergestellten Verbindung (1,74 g, 2,49 mmol) wurde auf -10°C gekühlt und mit Stickstoff gespült. Natriumhydrid (80% in Mineralöl, 150 mg, 5,00 mmol) wurde hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten lang gerührt. Eine Lösung aus Carbonyldiimidazol (1,22 g, 7,50 mmol) in THF (20 ml) wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten bei -10°C hinzugegeben. Das Kältebad wurde entfernt, und die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Phase wurde mit wässrigem 5%-igen Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um einen weißen Schaum zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (30% Aceton-Hexane) ergab die Titelverbindung (1,58 g) als einen weißen Feststoff. MS (FAB)⁺ m/e 794 (M + H)⁺.

Schritt 102c: Verbindung 18 aus Schema 4: R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p ist Benzoyl.

[0177] Die in Schritt 102b hergestellte Verbindung (1,19 g, 1,5 mmol) wurde in THF (2 ml) und Acetonitril (20 ml) aufgelöst, und die Lösung wurde mit Stickstoff gespült. Wässriges Ammoniumhydroxid (28%, 21 ml) wurde hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde unter Stickstoff 24 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Phase wurde mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um einen weißen Schaum zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (30% Aceton-Hexane) ergab die Titelverbindung (0,56 g) als einen weißen Feststoff. MS (FAB)⁺ m/e 743 (M + H)⁺.

Schritt 102d: Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

[0178] Die Titelverbindung wurde hergestellt durch Entschützen der in Schritt 102c hergestellten Verbindung durch Erhitzen in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 216.9 (C-9), 205.3 (C-3), 169.5 (C-1), 158.0, 134.4, 118.2, 102.8, 83.7, 78.4, 77.1, 76.1, 70.2, 69.5, 65.9, 64.7, 57.8, 50.8, 45.9, 45.1, 40.2, 38.9, 37.3, 28.3, 22.6, 21.2, 20.2, 18.1, 14.5, 13.8, 13.7, 10.6. MS (FAB)⁺ m/e 639 (M + H)⁺.

Beispiel 103

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -Phenyl.

[0179] Die gewünschte Verbindung wurde hergestellt unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 18, außer dass die darin verwendete Verbindung in Beispiel 1, Schritt f, durch die in Beispiel 102, Schritt c, hergestellte Verbindung (d. h. Verbindung 18 in Schema 4, worin R Allyl ist und R^p Benzoyl ist) ersetzt wurde, und dass 3-Bromchinolin durch Iodbenzen ersetzt wurde.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.1 (C-9), 205.3 (C-3), 169.5 (C-1), 157.4, 136.5, 133.7, 128.6, 127.8, 126.5, 125.4, 102.9, 83.4, 78.4, 77.7, 76.4, 70.3, 69.5, 65.9, 64.3, 58.2, 50.9, 46.3, 45.1, 40.2, 39.1, 37.3, 31.5, 28.3, 22.8, 21.2, 20.3, 18.1, 14.4, 14.2, 13.7, 10.8. MS (FAB)⁺ m/e 715 (M + H)⁺.

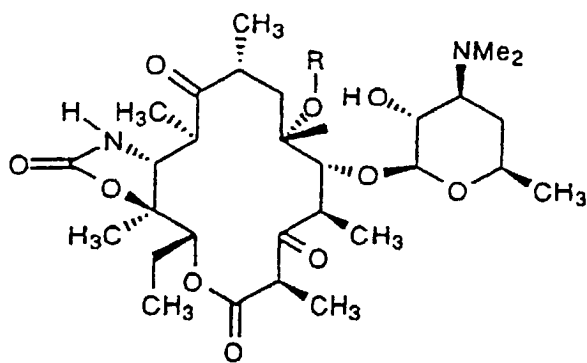
Beispiel 104

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-Chinolyl).

[0180] Die gewünschte Verbindung wurde hergestellt unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 18, außer dass die darin verwendete Verbindung in Beispiel 1, Schritt f, durch die in Beispiel 102, Schritt c, hergestellte Verbindung (d. h. die Verbindung 18 in Schema 4, worin R Allyl ist und R^p Benzoyl ist) ersetzt wurde.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.4 (C-9), 205.3 (C-3), 169.6 (C-1), 157.7, 149.7, 147.6, 132.5, 129.9, 129.6, 129.2, 129.1, 128.6, 128.1, 126.7, 102.9, 83.5, 78.8, 77.5, 76.5, 70.2, 69.5, 65.9, 64.3, 58.2, 50.9, 46.3, 45.1, 40.2, 39.1, 37.4, 28.2, 22.6, 21.2, 20.2, 18.1, 14.4, 14.2, 13.7, 10.7. MS (FAB)⁺ m/e 766 (M + H)⁺.

[0181] Unter Anwendung der Verfahren, die in den obigen Beispielen und Schemata beschrieben sind, und Verfahren, die im Fachgebiet der synthetischen organischen Chemie bekannt sind, können die folgenden Verbindungen mit der Formel IX, worin L CO ist und T NH ist, hergestellt werden. Diese Verbindungen, bei denen der R-Substituent wie in der Tabelle unten beschrieben ist, haben die Formel



<u>Beispiel Nr.</u>	<u>Substituent</u>
105	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₃
106	R ist -CH ₂ CH ₂ NH ₂
107	R ist -CH ₂ CH=NOH
108	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
109	R ist -CH ₂ F
110	R ist -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -Phenyl
111	R ist -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-Pyridyl)
112	R ist -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-Chinolylyl)

113	R ist -CH ₂ CH(OH)CN
114	R ist -CH(C(O)OCH ₃)CH ₂ -Phenyl
115	R ist -CH ₂ CN
116	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Chlorphenyl)
117	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Fluorphenyl)
118	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Methoxyphenyl)
119	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Ethoxyphenyl)
120	R ist -CH ₂ CH=CH-(3-Chinolylyl)
121	R ist -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -(2-Chlorphenyl)
122	R ist -CH ₂ -Phenyl
123	R ist -CH ₂ -(4-Pyridyl)
124	R ist -CH ₂ -(4-Chinolylyl)
125	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Pyridyl)
126	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Pyridyl)
127	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Chinolylyl)
128	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Chinolylyl)
129	R ist -CH ₂ CH=CH-(5-Chinolylyl)
130	R ist -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-Chinolylyl)
131	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Benzoxazolyl)
132	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Benzimidazolyl)
133	R ist -CH ₂ CH=CH-(8-Chinolylyl)

Beispiel 134

Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist Allyl.

Schritt 134a: Verbindung der Formel 14 (Schema 3a): A, B, D und E sind H, R ist Allyl, R^p ist Benzoyl.

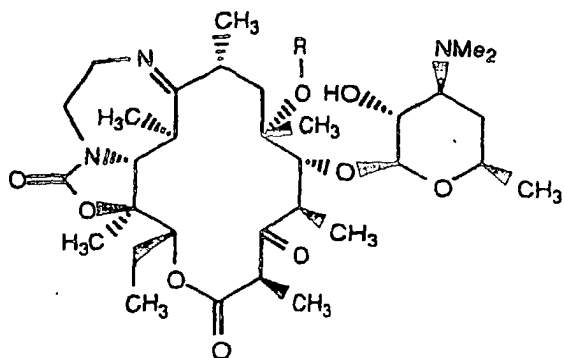
[0182] Zu einer Lösung unter Stickstoff aus einer Verbindung mit der Formel 12 (R ist Allyl, R^p ist Benzoyl, 385 mg, 0,485 mmol), hergestellt wie in Beispiel 102, Schritt b, in Acetonitril, wurde Ethylendiamin (291 mg, 4,85 mmol) hinzugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 67 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Phase wurde mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um die Titelverbindung (401 mg) als farbloses Öl zu ergeben, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Schritt 134b: Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist Allyl.

[0183] Das in Schritt 134a hergestellte rohe Öl wurde in Methanol (5 ml) aufgelöst, Essigsäure (60 µl) wurde hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 15 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Phase wurde mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um ein leicht gelbes Glas (347 mg) zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (95:5:0,5 Dichlormethan-Methanol-Am-

moniak) ergab die Titelverbindung (126 mg) als weißen Schaum. MS m/e 664 (M + H)⁺.

[0184] Unter Anwendung der Verfahren, die in den obigen Beispielen und Schemata beschrieben sind, und Verfahren, die im Fachgebiet der synthetischen organischen Chemie bekannt sind, können die folgenden Verbindungen mit der Formel VII, worin A, B, D und E H sind, hergestellt werden. Diese Verbindungen, bei denen der R-Substituent wie in der Tabelle unten beschrieben ist, haben die Formel



Beispiel Nr.	Substituent
135	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
136	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
137	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$
138	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
139	R ist $-\text{CH}_2\text{F}$
140	R ist $-\text{CH}_2\text{CN}$
141	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$
142	R ist $-\text{CH}_2\text{-Phenyl}$
143	R ist $-\text{CH}_2\text{-}(4\text{-Pyridyl})$
144	R ist $-\text{CH}_2\text{-}(4\text{-Chinolyl})$
145	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-}(4\text{-Pyridyl})$
146	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-}(4\text{-Chlorphenyl})$
147	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-}(4\text{-Fluorphenyl})$
148	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-}(4\text{-Methoxyphenyl})$
149	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Phenyl}$
150	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-}(4\text{-Pyridyl})$
151	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}(4\text{-Pyridyl})$
152	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-}(4\text{-Chinolyl})$
153	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}(4\text{-Chinolyl})$
154	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-}(5\text{-Chinolyl})$
155	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}(5\text{-Chinolyl})$
156	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-}(4\text{-Benzoxazolyl})$
157	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-}(4\text{-Benzimidazolyl})$
158	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-}(8\text{-Chinolyl})$
159	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-Phenyl}$
160	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-}(4\text{-Pyridyl})$
161	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-}(4\text{-Chinolyl})$
162	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{-Phenyl})\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$
163	R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}(2\text{-Chlorphenyl})$

Beispiel 164

Verbindung der Formel (VII): A, B und E sind H, D ist Benzyl, R ist Allyl.

Schritt 164a: 2-(R)-(BOC-Amino)-3-phenyl-1-propanol.

[0185] Zu einer 5,2 g (23,8 mmol)-Probe von Di-t-butylidicarbonat in 20 ml Methylenchlorid, die bei 0°C gehalten wurde, wurde (R)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol (3,0 g, 19,8 mmol, Aldrich) hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde unter hohem Vakuum getrocknet und direkt zum nächsten Schritt geführt.

Schritt 164b: 2-(R)-(BOC-Amino)-1-O-methansulfonyloxy-3-phenylpropan.

[0186] Das Material aus Schritt 164a wurde in 20 ml Methylenchlorid und 5 ml THF aufgelöst, und die Lösung wurde auf 0°C gekühlt. Triethylamin (4,1 ml, 29,4 mmol) wurde hinzugefügt; dann wurde langsam Methansulfonylchlorid (1,9 ml, 24,5 mmol) hinzugegeben. Die Mischung wurde 45 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt; dann wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgelöst, und die Lösung wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um 6,38 g der Titelverbindung zu ergeben. MS m/z (M + H)⁺: 330, MS m/z (M + NH₄)⁺: 347.

Schritt 164c: 1-Azido-2-(R)-(BOC-amino)-3-phenylpropan.

[0187] Die Verbindung aus Schritt 164b oben (6,36 g, 193 mmol) wurde in 25 ml DMF aufgelöst, und 2,5 g (38 mmol) NaN_3 wurden hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden lang bei 62°C gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, dann mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um 4,34 g der Titelverbindung zu ergeben. MS m/z (M + H)⁺: 277, MS m/z (M + NH₄)⁺: 294.

Schritt 164d: 1-Azido-2-(R)-amino-3-phenylpropan.

[0188] Die Verbindung aus Schritt 164c (4,3 g, 15,6 mmol) wurde in 30 ml 4 N HCl in Ethanol aufgelöst, und die Reaktionsmischung wurde 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde ausgetrieben und mit Ether verfolgt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgelöst, NaCl wurde hinzugefügt, und die Mischung wurde mit Ethylether extrahiert, der verworfen wurde. Die wässrige Schicht wurde mit K_2CO_3 auf pH 12 eingestellt, mit NaCl gesättigt, dann mit CHCl_3 extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um 2,17 g der Titelverbindung zu ergeben. MS m/z (M + H)⁺: 177, MS m/z (M + NH₄)⁺: 194.

Schritt 164e: 1,2-(R)-Diamino-3-phenylpropan.

[0189] Eine Probe der Verbindung aus Schritt 164d (1,2 g, 6,8 mmol) wurde in Ethanol über 1,2 g 10%-igem Pd/C 21,5 Stunden lang bei Raumtemperatur hydriert (4 atm). Die Mischung wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, und das Lösungsmittel wurde entfernt, um die Titelverbindung (1,055 g) zu ergeben. MS m/z (M + H)⁺: 151, MS m/z (M + NH₄)⁺: 168.

Schritt 164f: Verbindung 14 aus Schema 3a: A, B und E sind H, D ist Benzyl, R ist Allyl, R^p ist Benzoyl.

[0190] Die gewünschte Verbindung wird hergestellt durch Rühren einer Lösung der Verbindung, die hergestellt wurde wie in Beispiel 102, Schritt b, (d. h. der Verbindung 12 aus Schema 3a, worin R Allyl ist, R^p Benzoyl ist) und 1,2-(R)-Diamino-3-phenylpropan, hergestellt wie in Schritt 164e oben, in wässrigem Acetonitril für einen Zeitraum, der ausreicht, um praktisch das gesamte Ausgangsmaterial zu verbrauchen.

Schritt 164a: Verbindung 14 aus Schema 3a: A, B und E sind H, D ist Benzyl, R ist Allyl, R^p ist H.

[0191] Die Titelverbindung wird hergestellt durch Entschützen der in Schritt 164f hergestellten Verbindung durch Erhitzen in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g.

Schritt 164h: Verbindung der Formel (VII): A, B und E sind H, D ist Benzol, R ist Allyl.

[0192] Die gewünschte Verbindung wird hergestellt durch Erhitzen einer Lösung der in Schritt 164g hergestellten Verbindung in Ethanol-Essigsäure.

Beispiel 165

Verbindung der Formel (VII): A ist Benzol, B, D und E sind H, R ist Allyl.

Schritt 165a: Verbindung 16 aus Schema 3b: A ist Benzol, B, D und E sind H, Y ist OH, R ist Allyl, R^p ist Benzoyl.

[0193] Die gewünschte Verbindung wird hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 164, Schritt f, außer dass 1,2-(R)-Diamino-3-phenylpropan durch (S)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol (Aldrich Chemical Co.) ersetzt wird.

Schritt 165b: Verbindung 16 aus Schema 3b: A ist Benzol, B, D und E sind H, Y ist N₃, R ist Allyl, R^p ist Benzoyl.

[0194] Die gewünschte Verbindung wird hergestellt durch Behandeln einer Lösung in THF der Verbindung von Schritt 165a mit Triphenylphosphin, Diethylazodicarboxylat und Diphenylphosphorylazid.

Schritt 165c: Verbindung 16 aus Schema 3b: A ist Benzol, B, D und E sind H, Y ist N₃, R ist Allyl, R^p ist H.

[0195] Die gewünschte Verbindung wird hergestellt durch Entschützen der in Schritt 165b hergestellten Verbindung durch Erhitzen in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g.

Schritt 165d: Verbindung 17 aus Schema 3b; R ist Allyl.

[0196] Die gewünschte Verbindung wird hergestellt durch Erhitzen einer Lösung in THF des Produkts aus Schritt 165d und Triphenylphosphin unter Rückfluss.

Schritt 165e: Verbindung der Formel (VII): A ist Benzyl, B, D und E sind H, R ist Allyl.

[0197] Die gewünschte Verbindung wird hergestellt durch Erhitzen einer Lösung der in Schritt 165d hergestellten Verbindung in Ethanol-Essigsäure.

Beispiel 166

Verbindung der Formel (VII): A und E sind Phenyl, B und D sind H, R ist Allyl.

[0198] Die gewünschte Verbindung wird hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 164, Schritte f–h, außer dass 1,2-(R)-Diamino-3-phenylpropan durch 1,2-Diphenyl-1,2-ethylendiamin (Aldrich Chemical Co.) ersetzt wird.

Beispiel 167

Verbindung der Formel (VII): A ist Methyl, B, D und E sind H, R ist Allyl.

[0199] Die gewünschte Verbindung wird hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 165, außer dass (S)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol durch (S)-2-Amino-1-propanol (Aldrich Chemical Co.) ersetzt wird.

Beispiel 168

Verbindung der Formel (VII): A und D sind Methyl, B und E sind H, R ist Allyl.

Schritt 168a: Meso-2,3-bis(methansulfonyloxy)butan.

[0200] Proben von Meso-2,3-butandiol (10 g, 111 mmol, Aldrich) und Triethylamin (92,8 ml, 666 mmol) wurden in Methylenchlorid aufgelöst. Die Lösung wurde auf –78°C gekühlt, und Methansulfonylchlorid (25,8 ml, 333 mmol) wurde tropfenweise hinzugefügt. Es bildete sich ein Niederschlag. Die Mischung wurde mit zusätzlichem Methylenchlorid verdünnt, und die Mischung wurde 20 Minuten lang bei –78°C und 2 Stunden lang bei

0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit zusätzlichem Lösungsmittel verdünnt und mit H₂O, wässrigem NaHCO₃ und wässrigem NaCl gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde entfernt, um die Titelverbindung (25,01 g) zu liefern.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.91 (q, 2H), 3.10 (s, 6H), 1.45 (d, 6H).

Schritt 168b: Meso-2,3-diazidobutan.

[0201] Eine Probe der Verbindung aus Schritt 168a (25 g) wurde in 250 ml DMF aufgelöst, und NaN₃ (40 g) wurde hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 85°C 24 Stunden lang kräftig gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Mischung wurde mit 800 ml Ether verdünnt, mit H₂O, wässrigem NaHCO₃ und wässrigem NaCl gewaschen, dann über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und konzentriert, um die Titelverbindung (13,00 g) zu ergeben.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.50 (m, 2H), 1.30 (d, 6H).

Schritt 168c: Meso-2,3-butandiamin.

[0202] Eine Probe der Verbindung aus Schritt 168b (13,0 g, 125 mmol) wurde in Ethanol aufgelöst und 20 Stunden lang bei 4 atm und Raumtemperatur über 10% Pd/C hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt, und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um die Titelverbindung zu liefern.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.70 (m, 2H), 1.45 (br, 4H), 1.05 (d, 6H).

MS (m/z): 89 (M + H)⁺.

Schritt 168d: Verbindung der Formel (VII): A und D sind Methyl, B und E sind H, R ist Allyl.

[0203] Die gewünschte Verbindung wird hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 164, Schritte c–h, außer dass Meso-2,3-butandiamin, hergestellt wie in Schritt 168c, das 1,2-(R)-Diamino-3-phenylpropan davon ersetzte.

Beispiel 169

Verbindung der Formel (VII): A und E zusammengenommen sind -CH₂CH₂CH₂-, B und D sind H, R ist Allyl.

[0204] Die gewünschte Verbindung wird hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 168, außer dass Meso-2,3-butandiol durch 1,2-Cyclopentandiol (Aldrich Chemical Co.) ersetzt wurde.

Beispiel 170

Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH=CH-(3-Chinolyl).

[0205] Die gewünschte Verbindung wurde hergestellt durch Koppeln von 3-Bromchinolin mit dem Produkt von Beispiel 134 gemäß dem Verfahren von Beispiel 18. MS (FAB)⁺ m/e 791 (M + H)⁺.

Beispiel 171

Verbindung der Formel (VII): A, B, D und E sind H, R ist -CH₂CH₂CH₂-(3-Chinolyl).

[0206] Zu einer Probe der Verbindung aus Beispiel 170 (110 mg) in Methanol (10 ml), gespült mit Stickstoff, wurde 10% Pd/C (50 mg) gegeben, und die Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur unter 1 atm gerührt. Die Mischung wurde filtriert und konzentriert, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel unter Eluierung mit 95:5:0,5 bis 90:10:0,5 Dichlormethan/Methanol/Dimethylamin gereinigt, um die Titelverbindung (106 mg) zu ergeben.

High Res. MS m/e (M + H)⁺ Calcd for C₄₄H₆₄N₄O₉: 793.475; Found 793.4766.

Beispiel 172

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist CH₂-(3-Iodphenyl)

[0207] Gemäß den Verfahren von Beispiel 1, außer dass das Allylbromid von Schritt 1f durch 3-Iodbenzylbromid ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS (FAB)⁺ m/e 949 (M + H)⁺.

Beispiel 173

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist CH_2 -(2-Naphthyl)

[0208] Gemäß den Verfahren von Beispiel 1, außer dass das Allylbromid von Schritt 1a durch (2-Naphthyl)methylbromid und das Benzoesäureanhydrid in Schritt 1e durch Essigsäureanhydrid ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt.

MS (FAB)⁺ m/e 714 (M + H)⁺; Anal. Calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{NO}_{10}$: C, 67.30; H, 8.33; N, 1.96; Found: C, 66.91; H, 8.29; N, 1.64.

Beispiel 174

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist CH_2 -CH=CH-(4-Fluorphenyl)

[0209] Gemäß den Verfahren von Beispiel 172, außer dass das Iodbenzen von Schritt 14a durch 4-Fluor-1-iodbenzen ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 175

Verbindung der Formel (VIII): X ist O, R ist CH_2 -CH(OH)-CN

[0210] Die Titelverbindung wurde gewonnen durch chromatographische Trennung aus der Reaktionsmischung des Rohprodukts von Beispiel 8. MS (FAB)⁺ m/e 643 (M + H)⁺.

Beispiel 176

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2$ -(2-Naphthyl)

Schritt 176a. Verbindung 6 aus Schema 1a; R ist $-\text{CH}_2$ -(2-Naphthyl).

[0211] Gemäß den Verfahren von Beispiel 1, Schritte a–c, außer dass das Allylbromid von Schritt 1a durch (2-Naphthyl)methylbromid ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS (FAB)⁺ m/e 874 (M + H)⁺.

Schritt 176b. Verbindung 6A aus Schema 1c; R ist $-\text{CH}_2$ -(2-Naphthyl), R^p ist Acetyl

[0212] Die Verbindung aus Schritt 176a (2,0 g) wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 Schritt e behandelt, außer dass das Benzoesäureanhydrid dieses Beispiels durch Essigsäureanhydrid ersetzt wurde. MS (FAB)⁺ m/e 958 (M + H)⁺.

Schritt 176c. Verbindung 6B aus Schema 1c; R ist $-\text{CH}_2$ -(2-Naphthyl), R^p ist Acetyl

[0213] Die Verbindung aus Schritt 176b (500 mg) wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 102 Schritt b mit NaH und Carbonyldiimidazol behandelt, um die Titelverbindung (58 mg) zu ergeben. MS (FAB)⁺ m/e 1034 (M + H)⁺.

Schritt 176d. Verbindung 6C aus Schema 1c; R ist $-\text{CH}_2$ -(2-Naphthyl), R^p ist Acetyl, R^d ist H

[0214] Die Verbindung aus Schritt 176c (58 mg) wurde mit Ammoniak in Acetonitril gemäß dem Verfahren von Beispiel 102 Schritt c behandelt, um die Titelverbindung zu ergeben. MS (FAB)⁺ m/e 983 (M + H)⁺.

Schritt 176e. Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2$ -(2-Naphthyl)

[0215] Die Verbindung aus Schritt 176d wurde gemäß den Verfahren von Beispiel 1, Schritte 1d, 1f und 1g, behandelt, um die Titelverbindung zu ergeben. MS (FAB)⁺ m/e 739 (M + H)⁺.

Beispiel 177

Verbindung der Formel (III): R^c ist Acetyl, L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH₂

Schritt 177a. Verbindung 6A aus Schema 1c; R ist -CH₂CH=CH₂, R^p ist Acetyl

[0216] Zu einer Probe der Verbindung aus Beispiel 1 Schritt c (405,2 g, 528 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wurden Dimethylaminopyridin (0,488 g, 4 mmol) und Essigsäureanhydrid (3,39 ml, 36 mmol) gegeben, und die Mischung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Methylenchlorid verdünnt, dann mit 5%-igem wässrigem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Rückstand wurde getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert, um die Titelverbindung (491 g) zu ergeben.

MS m/e 857 (M + H)⁺.

Schritt 177b. Verbindung 6B aus Schema 1c; R ist -CH₂CH=CH₂, R^p ist Acetyl

[0217] Zu einer Probe der Verbindung aus Schritt 177a (85,8 g, 100 mmol) in trockenem THF (500 ml), gekühlt auf -40°C und mit Stickstoff gespült, wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (125 ml, 125 mmol) gegeben, und die Mischung wurde bei -40°C 40 Minuten lang gerührt. Zu dieser Mischung wurde unter Stickstoff bei -40°C über einen Zeitraum von 30 Minuten eine Lösung aus Carbonyldimidazol (3,65 g, 22,56 mmol) in 5:3 THF/DMF (800 ml) gegeben, und die Mischung wurde bei -20°C 30 Minuten lang gerührt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 27 Stunden lang gerührt und dann mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde mit 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert, um die Titelverbindung (124 g) zu ergeben, die direkt zum nächsten Schritt geführt wurde.

Schritt 177c. Verbindung 6C aus Schema 1c; R ist -CH₂CH=CH₂, R^p ist Acetyl, R^d ist H

[0218] Die Verbindung aus Schritt 177b (124 g) wurde in 9:1 Acetonitril/THF (1100 ml) aufgelöst, Ammoniumhydroxid (28%, 200 ml) wurde hinzugefügt, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff 8 Tage lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgelöst. Diese Lösung wurde in 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert, um die Titelverbindung zu ergeben. MS (FAB)⁺ m/e 882 (M + H)⁺.

Schritt 177d. Verbindung 6D aus Schema 1c; R ist -CH₂CH=CH₂, R^p ist Acetyl, R^d ist H

[0219] Zu einer Probe der Verbindung aus Schritt 177c (69,0 g, 78,2 mmol), suspendiert in Ethanol (200 ml) und verdünnt mit Wasser (400 ml), wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 20 Minuten HCl (0,972 N, 400 ml) gegeben. Die Mischung wurde 4 Stunden lang gerührt, und zusätzliches HCl wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten hinzugegeben (4 N, 100 ml). Die Mischung wurde 18 Stunden lang gerührt, auf 0°C gekühlt, dann wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten NaOH (4 N, 200 ml) bis ungefähr pH9 hinzugefügt. Die Titelverbindung wurde durch Filtration isoliert (35,56 g).

Schritt 177e. Verbindung 6E aus Schema 1c; R ist -CH₂CH=CH₂, R^p ist Acetyl, R^d ist H; (Verbindung der Formel (III): R^c ist Acetyl, L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=CH₂)

[0220] Zu einer -10°C-Lösung unter Stickstoff von N-Chlorsuccinimid (2,37 g, 17,8 mmol) in Dichlormethan (80 ml) wurde über einen Zeitraum von 5 Minuten Dimethylsulfid (1,52 ml, 20,8 mmol) gegeben. Die resultierende weiße Aufschlämmung wurde 10 Minuten lang bei -10°C gerührt, eine Lösung der Verbindung aus Schritt 177d (8,10 g, 11,9 mmol) in Dichlormethan (60 ml) wurde hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang bei -10 bis -5°C gerührt. Triethylamin (1,99 ml, 14,3 mmol) wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 10 Minuten hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um einen weißen Schaum zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (unter Eluierung mit 50:50:0,5 Aceton/Hexane/Ammoniumhydroxid) ergab die Titelverbindung (8,27 g) als einen weißen Schaum.

Anal. Calcd. for C₃₅H₅₆N₂O₁₁: C, 61.75; H, 8.29; N, 4.11; Found: C, 62.25; H, 8.50; N, 4.28.

Beispiel 178

Alternative Herstellung der Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$

Schritt 178a. (Verbindung der Formel (III): R^o ist Acetyl, L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$)

[0221] Eine Mischung der Verbindung aus Beispiel 177 (46,36 g, 68,2 mmol), Palladium(II)acetat (3,055 g, 13,6 mmol) und Tri-*o*-tolylphosphin (8,268 g, 27,2 mmol) in Acetonitril (400 ml) wurde mit Stickstoff gespült. Zu dieser Lösung wurden mit einer Spritze 3-Bromchinolin (18,45 ml, 136 mmol) und Triethylamin (18,92 ml, 13,6 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang bei 50°C erhitzt und 4 Tage lang bei 90°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Chromatographie auf Silikagel (unter Eluierung mit 50:50:0,5 Aceton/Hexane/Ammoniumhydroxid) ergab die Titelverbindung (46,56 g) als einen weißen Schaum. MS m/e 808 (M + H)⁺.

Schritt 178b: Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$.

[0222] Entschützen einer Probe der in Schritt 178a hergestellten Verbindung (42,43 g) wurde erreicht durch Rühren über Nacht in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g, um die Titelverbindung (32,95 g) zu ergeben. MS m/e 766 (M + H)⁺.

Beispiel 179 Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist N(CH₃), R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Schritt 179a: Verbindung 18 aus Schema 4; R* ist Methyl, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p ist Benzoyl.

[0223] Eine Probe der Verbindung aus Beispiel 102, Schritt 102b (Verbindung (12) aus Schema 3a; R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p ist Benzoyl, 320 mg, 0,400 mmol) wurde in Acetonitril (10 ml) aufgelöst, und die Lösung wurde mit Stickstoff gespült. Wässriges Methylamin (40%, 0,344 ml) wurde hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde unter Stickstoff 4 Tage lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Phase wurde mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um einen weißen Schaum zu ergeben. Chromatographie auf Silikagel (30% Aceton-Hexane) ergab die Titelverbindung (277 mg) als einen weißen Feststoff. MS m/e 757 (M + H)⁺.

Schritt 179b. Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist N(CH₃), R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

[0224] Das Entschützen einer Probe der in Schritt 179a hergestellten Verbindung (110 mg) wurde durchgeführt durch Rühren über Nacht in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g, um das Titelprodukt (48 mg) zu ergeben,
Anal. Calcd. for C₃₄H₅₆N₂O₁₀: C, 62.56; H, 8.65; N, 4.29; Found: C, 62.23; H, 8.72; N, 4.13.

Beispiel 180

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist N(CH₃), R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$

[0225] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 178, außer dass die Verbindung in Beispiel 179, Schritt a, die Ausgangsmaterial-Verbindung darin (von Beispiel 177) ersetzt, wurde die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 181

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Schritt 181a. Verbindung 18 aus Schema 4: R* ist 2-(Dimethylamino)ethyl, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, R^p ist Benzoyl.

[0226] Gemäß den Verfahren von Beispiel 179, außer dass N,N-Dimethylethylendiamin das Methylamin davon ersetzte, wurde die Titelverbindung hergestellt (285 mg). MS m/e 814 (M + H)⁺.

Schritt 181a. Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

[0227] Das Entschützen einer Probe der in Schritt 181a hergestellten Verbindung (110 mg) wurde durchge-

führt durch Erhitzen über Nacht in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g, um das Titelprodukt (28 mg) zu ergeben.

Beispiel 182

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $N(CH_2CH_2N(CH_3)_2)$, R ist $-CH_2CH=CH-(3\text{-Chinoly})$

[0228] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass die Verbindung von Beispiel 181, Schritt a, (162 mg) die Ausgangsmaterial-Verbindung darin (von Beispiel 177) ersetzte, wurde die Titelverbindung hergestellt (33,4 mg).

Beispiel 183

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $N(CH_2CH=CH_2)$, R ist $-CH_2CH=CH_2$

Schritt 183a. Verbindung 18 aus Schema 4; R* ist $-CH_2CH=CH_2$, R ist $-CH_2CH=CH_2$, R^p ist Benzoyl.

[0229] Gemäß den Verfahren von Beispiel 179, außer dass Allylamin das Methylamin davon ersetzte, wurde die Titelverbindung hergestellt.

Schritt 183b. Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $N(CH_2CH=CH_2)$, R ist $-CH_2CH=CH_2$

[0230] Das Entschützen einer Probe der in Schritt 183a hergestellten Verbindung (78 mg) wurde durchgeführt durch Erhitzen über Nacht in Methanol gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt g, um das Titelprodukt zu ergeben (33 mg).

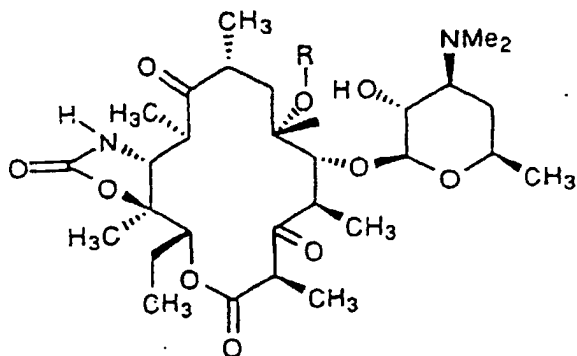
Beispiel 184

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $N(CH_2CH=CH-(3\text{-Chinoly}))$, R ist $-CH_2CH=CH-(3\text{-Chinoly})$

[0231] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass die Verbindung in Beispiel 183, Schritt a, die Ausgangsmaterial-Verbindung darin (von Beispiel 177) ersetzte, wurde die Titelverbindung hergestellt. H. Res. M. S. Calcd. for $C_{45}H_{69}N_4O_{10}$: 933.5014; Found 933.5052.

Beispiele 185–219

[0232] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass das 3-Bromchinolin von Beispiel 178 durch das unten stehende Reagens ersetzt wurde, wurden die Verbindungen 185–219, die in der Tabelle unten aufgelistet sind, hergestellt. Diese Verbindungen mit der Formel IX, worin L CO ist und T O ist und bei denen der R-Substituent wie in der Tabelle unten beschrieben ist, haben die Formel



Beispiele 185-219

Bsp. Nr.	Reagens	Substituent	Daten
185	3-Brompyridin	R ist -CH ₂ CH=CH-(3-Pyridyl)	MS 716 (M+H) ⁺
186	2-Brom-naphthalen	R ist -CH ₂ CH=CH-(2-Naphthyl)	MS 765 (M+H) ⁺
187	4-Bromiso-chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Isochinolinyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₀ : 766.4279; gef. 776.4271.
188	4-Brom-1,2-methylen-dioxybenzen	R ist -CH ₂ CH=CH-(3,4-Methylenedioxyphenyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₀ H ₅₈ N ₂ O ₁₂ : 759.4068; gef. 759.4083.
189	8-Brom-chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(8-Chinolylyl)	MS 766 (M+H) ⁺
190	5-Bromindol	R ist -CH ₂ CH=CH-(5-Indolylyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₁ H ₅₉ N ₃ O ₁₀ : 854.4279; gef. 754.4294.
191	3-Brom-6-chlor-chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(6-Chlor-3-chinolylyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₂ H ₅₈ N ₃ O ₁₀ : 800.3889; gef. 800.3880.

192	3,4-Ethylen-dioxybenzen	R ist -CH ₂ CH=CH-(3,4-Ethylendioxyphenyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₁ H ₆₀ N ₃ O ₁₂ ; 773.4225; gef. 773.4204.
193	1-Jod-3-nitrobenzen	R ist -CH ₂ CH=CH-(3-Nitrophenyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₃₉ H ₅₈ N ₃ O ₁₂ : 760.4020; gef. 760.4004.
194	6-Brom-chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(6-Chinolyl)	MS 766 (M+H) ⁺
195	3-Brom-6-nitro-chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(6-Nitrochinolyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₂ H ₅₉ N ₄ O ₁₂ : 811.4129; gef. 811.4122.
196	5-Brom-chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(5-Chinolyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₀ : 766.4279; gef. 766.4281.
197	2-Methyl-6-brom-chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(2-Methyl-6-chinolyl)	Anal. ber. für C ₄₃ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : C, 66.22; H, 7.88; N, 5.39: gef.: C, 66.43; H, 8.12; N, 5.18.
198*	3-Brom-chinolin	Verbindung der Formel (III): L ist CO, T ist NH, Rc ist Acetyl; R ist -CH ₂ CH=CH-(3-Chinolyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₄ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : 808.4379; gef. 808.4381.
199	5-Brom-isoquinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(5-Isochinolyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₂ H ₅₉ N ₃ O ₁₀ : 766.4279; gef. 766.4301.
200	6-Brom-7-nitro-chinoxalin	R ist -CH ₂ CH=CH-(7-Nitro-6-chinoxalinyll)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₄ H ₅₇ N ₅ O ₁₂ : 812.4082; gef. 812.4064.
201	6-Amino-3-brom-chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(6-Amino-3-chinolyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₂ H ₆₀ N ₄ O ₁₀ : 781.4388; gef. 781.4386.
202	3-Brom-1,8-naphthyridin	R ist -CH ₂ CH=CH-(1,8-Naphthyridin-3-yl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₁ H ₅₈ N ₄ O ₁₀ : 781.4388; gef. 781.4386.

203	6-(Acetyl- amino)-3- brom- chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(6- (Acetylamino)-3- chinolyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₄ H ₆₂ N ₄ O ₁₁ : 823.4493; gef. 823.4479.
204	3-Brom- carbazol	R ist -CH ₂ CH=CH-(3- Carbazolyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₅ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : 804.4435; gef. 803.4437.
205	5-Brom- benz- imidazol	R ist -CH ₂ CH=CH-(5- Benzimidazolyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₀ H ₅₈ N ₄ O ₁₀ : 755.4231; gef. 755.4224.
206	7-Brom-3- hydroxy-N- (2-methoxy- phenyl)-2- naphthyl- amid	R ist -CH ₂ CH=CH-(-3-Hydroxy- 2-(N-(2- methoxyphenyl)amido)- 7-naphthyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₅₁ H ₆₇ N ₃ O ₁₃ : 930.4752; gef. 930.4754.
207	6-Brom- chinoxalin	R ist -CH ₂ CH=CH-(6- Chinoxalinylyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₁ H ₅₉ N ₄ O ₁₃ : 767.4231; gef. 767.4236.
208	3-Brom-6- hydroxyl- chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(6-Hydroxy- 3-chinolyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₁ : 782.4228; gef. 782.4207.
209	3-Brom-6- methoxy- chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(6-Methoxy- 3-chinolyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₃ H ₆₂ N ₃ O ₁₁ : 796.4384; gef. 796.4379.
210	3-Brom-5- nitro- chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(5-Nitro-3- chinolyl)	H. Res. M.S. Ber. für C ₄₂ H ₅₉ N ₄ O ₁₂ : 811.4129; gef. 811.4146.
211	3-Brom-8- nitro- chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(8-Nitro-3- chinolyl)	Anal. Ber. für C ₄₂ H ₅₈ N ₄ O ₁₂ : C, 62.21; H, 7.21; N, 6.91; gef.: C, 62.56: H, 7.48; N, 6.61.
212	2-Chlor- chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(2-Chinolyl)	MS (M+H) ⁺ 766.
213	4-Chlor- chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH-(4-Chinolyl)	MS 766 (M+H) ⁺

214	3-Brom- chinolin-6- carbonsäure	R ist -CH ₂ CH=CH- (4-Carboxyl- 3-chinolyl)	MS (M+H) ⁺ 810.
215	3-Brom-6- fluor- chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH- (6-Fluor-3- chinolyl)	Anal. ber. für C ₄₂ H ₅₈ FN ₃ O ₁₀ : C, 64.35; H, 7.46; N, 5.36; gef.: C, 64.53; H, 7.69; N, 5.18.
216	3-Brom- chinolin-6- carbonsäure	R ist -CH ₂ CH=CH- (6- Methoxycarbonyl-3- chinolyl)	MS (M+H) ⁺ 824.
217	3-Brom- chinolin-6- carboxamid	R ist -CH ₂ CH=CH- (6- Aminocarbonyl-3- chinolyl)	MS (M+H) ⁺ 809.
218	3-Brom-6- cyano- chinolin	R ist -CH ₂ CH=CH- (6-Cyano-3- chinolyl)	MS (M+H) ⁺ 791.
219	3-Brom-6- jodchinolin	R ist -CH ₂ CH=CH- (3-Brom-6- chinolyl)	MS (M+H) ⁺ 844.

* ohne Entschützungsschritt

Beispiel 220

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂C(O)H

[0233] Die Verbindung aus Beispiel 102 (14,0 g) wurde in CH₂Cl₂ (200 ml) aufgelöst, und die Lösung wurde unter einer Stickstoffatmosphäre auf -78°C gekühlt. Ozon wurde dann durch die Lösung hindurchsprudeln gelassen, bis eine blaue Farbe bestehen blieb. Die Reaktion wurde dann mit N₂ gespült, bis sie farblos war, und Dimethylsulfid (14 ml) wurde hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde auf 0°C erwärmt. Nach 90-minütigem Rühren wurde die Reaktionsmischung unter reduziertem Druck konzentriert, um einen hellgelben Schaum zu ergeben. Dieses Material wurde in THF (300 ml) aufgelöst und unter Rückfluss 6 Stunden lang mit Triphenylphosphin (8 g) behandelt, dann wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie (1:1 Aceton/Hexane bis 3:1 Aceton/Hexane mit 0,5% TEA) ergab das Produkt (6,6 g) als einen gebrochen weißen Schaum. MS(Cl) m/e 641 (M + H)⁺.

Beispiel 221

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHCH₂-Phenyl

[0234] Die Verbindung aus Beispiel 220 (120 mg, 0,187 mmol) und Benzylamin (40 µl, 0,366 mmol, 2 Äquiv.) wurden in 3 ml trockenem Dichlormethan aufgelöst. Molekülsiebe (4 Å) wurden hinzugefügt, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde dann filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Das resultierende lmin wurde in MeOH (5 ml) aufgelöst, eine katalytische Menge von 10% Pd auf Kohlenstoff wurde hinzugefügt, und die Reaktion wurde unter 1 atm von H₂-Druck 20 Stunden lang schnell gerührt. Die Mischung wurde dann durch ein Celitekissen filtriert und die Lösung unter vermindertem Druck konzentriert. Chromato-

graphie (SiO₂, 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH₄OH) ergab das gewünschte Material (84 mg) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.3, 205.6, 170.3, 157.9, 140.2, 128.2, 126.8, 102.4, 83.5, 78.2, 76.9, 75.1, 70.1, 69.5, 65.9, 62.0, 58.4, 53.8, 50.6, 48.2, 45.3, 44.8, 40.1, 39.0, 37.4, 28.2, 22.4, 21.2, 20.6, 18.3, 14.6, 13.6, 13.5, 12.7, 10.3. MS(Cl) m/e 732 (M + H)⁺.

Beispiel 222

Verbindung von Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-Phenyl

[0235] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung in Beispiel 220 (108 mg, 0,169 mmol) und Phenethylamin (42 µl, 0,334 mmol, 2 Äquiv.) unter Anwendung des für Beispiel 221 beschriebenen Verfahrens. Chromatographie (SiO₂, 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,5% NH₄OH) ergab das gewünschte Material (82 mg) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.1, 205.5, 170.3, 158.0, 140.2, 128.8, 128.2, 125.8, 102.4, 83.6, 78.3, 76.9, 75.1, 70.1, 64.5, 65.9, 61.9, 58.3, 51.5, 50.6, 48.8, 45.2, 44.9, 40.1, 38.9, 37.4, 36.5, 28.2, 22.4, 21.2, 20.6, 18.3, 14.6, 13.6, 13.4, 12.8, 10.3. MS(Cl) m/e 746 (M + H)⁺. Anal. Calcd for C₄₀H₆₃N₃O₁₀. Found C 64.26, H 8.47, N 5.43.

Beispiel 223

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂-Phenyl

[0236] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung in Beispiel 220 (100 mg, 0,156 mmol) und 3-Phenyl-1-propylamin (40 µl, 0,282 mmol, 1,8 Äquiv.) unter Anwendung des für Beispiel 221 beschriebenen Verfahrens. Chromatographie (SiO₂, 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,5% NH₄OH) ergab das gewünschte Material (45 mg) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.6, 205.7, 170.4, 158.1, 142.3, 128.4, 128.2, 125.6, 102.4, 83.7, 78.3, 77.0, 75.2, 70.2, 69.5, 62.9, 62.0, 58.4, 50.6, 49.2, 49.0, 45.3, 44.9, 40.2, 39.0, 37.5, 33.7, 31.7, 28.2, 22.4, 21.2, 20.7, 18.3, 14.6, 13.6, 13.5, 12.8, 10.3. MS(Cl) m/e 760 (M + H)⁺. Anal. Calcd for C₄₁H₆₅N₃O₁₀.

Beispiel 224

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂-Phenyl

[0237] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung von Beispiel 220 (170 mg, 0,266 mmol) und 4-Phenyl-1-butylamin (68 µl, 0,431 mmol, 1,6 Äquiv.) unter Anwendung des für Beispiel 221 beschriebenen Verfahrens. Chromatographie (SiO₂, 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH₄OH) ergab das gewünschte Material (87 g) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.6, 205.6, 170.4, 158.1, 142.6, 128.4, 128.1, 125.5, 102.4, 83.7, 78.3, 77.0, 75.2, 70.2, 69.5, 65.9, 61.9, 58.4, 50.6, 50.0, 49.0, 45.3, 44.9, 40.2, 39.0, 37.5, 35.8, 24.7, 29.1, 28.2, 22.4, 21.2, 20.7, 18.3, 14.6, 13.6, 13.5, 12.7, 10.3. MS(Cl) m/e 774 (M + H)⁺. Anal. Calcd for C₄₂H₆₇N₃O₁₀. Found C 64.80, H 8.63, N 5.35.

Beispiel 225

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂-(3-Chinoly)

[0238] Die Verbindung aus Beispiel 220 (135 mg, 0,211 mmol) und 3-(3-Chinoly)-1-propylamin (70 mg, 0,376 mmol, 1,8 Äquiv.) wurden in 4 ml trockenem Dichlormethan aufgelöst. Molekülsiebe (4 Å) wurden hinzugefügt, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde dann filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Das resultierende Imin wurde in MeOH (5 ml) aufgelöst und mit NaCNBH₃ (ungefähr 100 mg) und ausreichend AcOH behandelt, um einen Bromcresolgrün-Indikator von blau in gelb umzuwandeln. Nach 4-stündigem Rühren wurde die Reaktionsmischung in gesättigte NaHCO₃-Lösung gegossen und in Dichlormethan extrahiert. Der organische Anteil wurde mit gesättigtem NaHCO₃, H₂O und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie (SiO₂, 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,5% NH₄OH bis 10% MeOH/Dichlormethan mit 1% NH₄OH) ergab das gewünschte Material (71 mg) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.8, 205.7, 170.5, 156.3, 152.2, 146.8, 135.0, 134.2, 129.1, 128.4, 128.2, 127.4, 126.4, 102.5, 63.8, 78.4, 77.2, 75.2, 70.2, 69.6, 65.9, 62.0, 58.4, 50.7, 49.5, 49.1, 45.4, 44.9, 40.2, 39.1, 37.6, 31.4, 30.9, 28.3, 22.6, 21.3, 20.7, 16.3, 14.7, 13.6, 13.5, 12.8, 10.3. MS(Cl) m/e 811 (M + H)⁺. Anal. Calcd for

$C_{44}H_{64}N_4O_{10}$. Found C 65.50, H 8.51, N 6.66.

Beispiel 226

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-CH_2CH_2NHCH_2(3\text{-Chinoly})$

[0239] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung in Beispiel 220 (150 mg, 0,234 mmol) und 3-(Aminomethyl)chinolin (100 mg, 0,633 mmol, 2,7 Äquiv.) unter Anwendung des für Beispiel 225 beschriebenen Verfahrens. Chromatographie (SiO_2 , 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,5% NH_4OH) ergab das gewünschte Material (82 mg) als einen weißen Feststoff.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 218.8, 205.5, 170.4, 158.8, 151.6, 147.3, 134.5, 133.0, 129.0, 128.0, 127.6, 126.3, 102.4, 83.7, 78.3, 76.9, 75.1, 70.1, 69.4, 65.8, 61.8, 58.4, 51.3, 50.5, 48.5, 45.3, 44.8, 40.1, 39.0, 37.4, 28.2, 22.3, 21.2, 20.6, 18.2, 14.6, 13.6, 13.4, 12.7, 10.2. MS(Cl) m/e 783 (M + H)⁺. Anal Calcd for $C_{42}H_{62}N_4O_{10}$. Found C 64.32, H 8.01, N 7.11.

[0240] Das 3-(Aminomethyl)chinolin-Reagens wurde hergestellt wie folgt:

Schritt 226a. 3-(Hydroxymethyl)chinolin

[0241] Chinolin-3-carboxaldehyd (1,0 g, 6,37 mmol) wurde in 20 ml EtOH aufgelöst und mit $NaBH_4$ (70 mg) behandelt. Nach einstündigem Rühren wurde die Lösung mit 2 ml 1 N HCl behandelt, und nach 10-minütigem Rühren wurde die Reaktionsmischung mit ausreichend 1 N NaOH behandelt, um die Lösung basisch zu machen. Die Reaktionsmischung wurde mit Et_2O extrahiert, und der organische Anteil wurde mit H_2O und Salzlösung gewaschen. Der organische Anteil wurde über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung zu ergeben. MS(Cl) m/e 160 (M + H)⁺.

Schritt 226b. 3-(Azidomethyl)chinolin

[0242] 3-(Hydroxymethyl)chinolin (0,36 g, 2,26 mmol) und Triphenylphosphin (621 mg, 2,37 mmol, 1,05 Äquiv.) wurden in 10 ml trockenem THF aufgelöst, gefolgt von Abkühlen auf 0°C. Die Reaktionsmischung wurde mit Diphenylphosphorylazid (570 μ l, 2,63 mmol, 1,16 Äquiv.) behandelt, gefolgt vom tropfenweisen Hinzufügen von Diethylazodicarboxylat (405 μ l, 2,57 mmol, 1,14 Äquiv.). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Sie wurde dann unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie (SiO_2 , 2:1 Hexane/EtOAc) ergab das gewünschte Material (350 mg) als ein farbloses Öl. MS(Cl) m/e 185 (M + H)⁺.

Schritt 226c. 3-(Aminomethyl)chinolin

[0243] 3-(Azidomethyl)chinolin (250 mg, 1,36 mmol) und Triphenylphosphin (880 mg, 3,36 mmol, 2,5 Äquiv.) wurden in 10 ml THF aufgelöst. Die Reaktionsmischung wurde mit 0,5 ml H_2O behandelt und unter Rückfluss 6 Stunden lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde gekühlt und zwischen Et_2O und 1 N HCl aufgeteilt. Der wässrige Anteil wurde dann mit 1 N NaOH behandelt, bis er basisch war, und in EtOAc extrahiert. Der organische Anteil wurde über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung (104 mg) als braunes Öl zu ergeben. MS(Cl) m/e 159 (M + H)⁺.

Beispiel 227

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-CH_2CH_2NHCH_2(6\text{-Chinoly})$

[0244] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung in Beispiel 220 (116 mg, 0,181 mmol) und 3-(Aminomethyl)chinolin (40 mg, 0,25 mmol, 1,4 Äquiv.) unter Anwendung des Verfahrens, das für Beispiel 221 beschrieben ist. Chromatographie (SiO_2 , 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,5% NH_4OH) ergab das gewünschte Material (62 mg) als einen weißen Feststoff.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 218.7, 205.6, 170.4, 158.1, 149.8, 147.8, 138.9, 136.0, 130.3, 129.4, 128.3, 126.2, 121.0, 102.5, 83.7, 78.4, 77.0, 75.2, 70.2, 69.5, 65.9, 62.1, 58.5, 53.7, 50.6, 48.6, 45.4, 44.9, 40.2, 39.1, 37.5, 28.3, 22.4, 21.3, 20.7, 18.3, 14.7, 13.7, 13.5, 12.8, 10.3. MS(Cl) m/e 783 (M + M)⁺. Anal Calcd for $C_{42}H_{62}N_4O_{10}$.

[0245] Das 6-(Aminomethyl)chinolin-Reagens wurde hergestellt wie folgt:

Schritt 227a. 6-(Hydroxymethyl)chinolin

[0246] Chinolin-6-carbonsäure (1,73 g, 10,0 mmol) wurde in 40 ml THF unter N₂ bei 0°C suspendiert und mit N-Ethyl-Morpholin (1,3 ml, 10,2 mmol, 1,02 Äquiv.) behandelt, gefolgt vom tropfenweisen Hinzufügen von Ethylchlorformiat (1,1 ml, 11,5 mmol, 1,15 Äquiv.). Nach 15-minütigem Rühren wurde die Lösung filtriert, und die resultierenden Salze wurden mit zusätzlichem THF gespült. Das Filtrat wurde dann zu einer schnell gerührten Lösung aus NaBH₄ (760 mg, 20 mmol) in H₂O (50 ml) gegeben. Nach 20-minütigem Rühren wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gekühlt und mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert. Der organische Anteil wurde mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie (SiO₂, 1:3 Hexane/EtOAc) ergab das gewünschte Material (1,03 g) als farbloses Öl. MS(Cl) m/e 160 (M + H)⁺.

Schritt 227b. 6-(Azidomethyl)chinolin

[0247] 6-(Hydroxymethyl)chinolin (0,51 g, 3,21 mmol) und Triphenylphosphin (880 mg, 3,36 mmol, 1,05 Äquiv.) wurden in 15 ml trockenem THF aufgelöst, gefolgt von Kühlen auf 0°C. Die Reaktionsmischung wurde mit Diphenylphosphorylazid (0,81 ml, 3,74 mmol, 1,16 Äquiv.) behandelt, gefolgt vom tropfenweisen Hinzufügen von Diethylazodicarboxylat (0,57 ml, 3,62 mmol, 1,13 Äquiv.). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und dann unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie (SiO₂, 30% EtOAc/Hexane) ergab das gewünschte Material (320 mg) als ein farbloses Öl. MS(Cl) m/e 185 (M + H)⁺.

Schritt 227c. 6-(Aminomethyl)chinolin

[0248] 6-(Azidomethyl)chinolin (320 mg) und Triphenylphosphin (880 mg) wurden in 7 ml THF aufgelöst. Die Reaktionsmischung wurde mit 0,5 ml H₂O behandelt und 7 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde gekühlt und zwischen Et₂O und 1 N HCl aufgeteilt. Der wässrige Anteil wurde dann mit 1 N NaOH behandelt, bis er basisch war, und in EtOAc extrahiert. Der organische Anteil wurde über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung (70 mg) als ein braunes Öl zu ergeben. MS(Cl) m/e 159 (M + H)⁺.

Beispiel 228

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist CH₂CH=NO(Phenyl)

[0249] Die Verbindung aus Beispiel 220 (200 mg, 0,313 mmol) und O-phenylhydroxylamin-HCl (138 mg, 0,948 mmol, 3,0 Äquiv.) wurden in 4 ml MeOH aufgelöst. Triethylamin (118 µl, 0,847 mmol, 2,7 Äquiv.) wurde hinzugefügt, und die Reaktion wurde unter Rückfluss 3 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde gekühlt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gelöscht. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (2 × 25 ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Anteile wurden mit H₂O und Salzlösung gewaschen. Der organische Anteil wurde über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie (SiO₂, 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH₄OH) ergab das gewünschte Material (150 mg, 3:2 Mischung aus Oximisomeren) als einen violetten Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.1, 217.4, 205.0, 169.9, 169.8, 159.1, 159.1, 157.9, 157.6, 152.9, 150.8, 129.1, 129.0, 122.2, 122.1, 114.8, 114.6, 103.2, 103.1, 83.5, 83.4, 79.8, 79.6, 77.1, 77.0, 76.9, 70.2, 69.6, 65.8, 60.3, 58.1, 58.0, 58.0, 50.9, 50.9, 46.6, 46.6, 44.8, 44.7, 40.1, 38.7, 38.5, 37.4, 37.4, 28,2, 22.2, 22.1, 21.1, 21.1, 20.5, 20.1, 18.0, 17.9, 14.6, 14.5, 14.4, 13.5, 13.5, 10.4, 10.2. MS(Cl) m/e 732 (M + H)⁺. Anal Calcd for C₃₈H₅₇N₃O₁₁. Found C 62.30. H 7.76, N 5.74.

Beispiel 229

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂(Phenyl)

[0250] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung in Beispiel 220 (201 mg, 0,314 mmol) und O-Benzylhydroxylamin-HCl (150 mg, 0,940 mmol, 3,0 Äquiv.) unter Anwendung des für Beispiel 228 beschriebenen Verfahrens. Chromatographie (SiO₂, 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH₄OH) ergab das gewünschte Material (170 mg, 2:1 Mischung aus Oximisomeren) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.1, 217.2, 205.1, 170.0, 169.8, 158.0, 157.9, 150.5, 147.8, 138.1, 137.8, 128.4, 128.0, 127.8, 103.3, 103.3, 83.7, 83.7, 79.6, 79.5, 77.5, 77.3, 77.0, 76.9, 16.1, 76.0, 70.4, 69.7, 66.0, 60.5, 58.2, 58.1,

58.0, 51.0, 51.0, 46.8, 46.5, 45.0, 44.9, 40.3, 38.9, 38.7, 37.6, 28.4, 22.5, 22.4, 21.3, 20.6, 20.2, 18.2, 18.1, 14.8, 14.7, 14.6, 14.4, 13.7, 13.7, 10.6, 10.5. MS(Cl) m/e 746 (M + H)⁺. Anal Calcd for C₃₉H₅₉N₃O₁₁ Found C 62.891 H 8.04, N 5.42

Beispiel 230

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂(4-NO₂-Phenyl)

[0251] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung in Beispiel 220 (200 mg, 0,313 mmol) und O-(4-Nitrobenzyl)hydroxylamin-HCl (192 mg, 0,938 mmol, 3,0 Äquiv.) unter Anwendung des für Beispiel 228 beschriebenen Verfahrens. Chromatographie (SiO₂, 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH₄OH) ergab das gewünschte Material (184 mg, 2:1 Mischung aus Oximisomeren) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.2, 217.3, 205.0, 169.9, 169.7, 157.8, 151.2, 148.7, 147.4, 145.7, 145.5, 128.4, 128.1, 123.6, 123.5, 103.2, 83.6, 83.5, 79.6, 79.4, 77.1, 76.9, 76.8, 74.5, 74.3, 70.2, 69.6, 65.8, 60.2, 58.0, 57.9, 57.8, 51.0, 50.9, 46.8, 46.6, 44.9, 44.7, 40.2, 38.7, 38.5, 37.5, 37.4, 28.2, 22.4, 22.2, 21.2, 21.2, 20.5, 20.1, 18.1, 17.9, 14.8, 14.5, 14.4, 13.5, 10.5, 10.3. MS(Cl) m/e 791 (M + H)⁺.

Beispiel 231

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂(4-Chinoly)

[0252] Die Verbindung aus Beispiel 220 (200 mg, 0,313 mmol) und O-(4-Chinoly)methylhydroxylamin (200 mg, 0,86 mmol, 2,7 Äquiv.) wurden in 4 ml MeOH aufgelöst. Katalytisches pTSA·H₂O wurde hinzugefügt, und die Reaktion wurde unter Rückfluss 2 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde gekühlt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gelöscht. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (2 × 25 ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Anteile wurden mit H₂O und Salzlösung gewaschen. Der organische Anteil wurde über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie (SiO₂, 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH₄OH) ergab das gewünschte Material (226 mg, 2:1 Mischung aus Oximisomeren) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.1, 217.3, 205.0, 205.0, 170.0, 169.8, 158.0, 157.9, 151.3, 150.3, 148.7, 148.0, 143.2, 143.2, 130.1, 130.1, 129.1, 129.1, 126.7, 126.2, 126.2, 123.4, 123.3, 119.9, 119.6, 103.2, 83.7, 83.6, 79.7, 79.5, 77.4, 77.2, 77.1, 77.0, 76.9, 72.6, 72.3, 70.3, 69.6, 65.8, 60.3, 58.1, 58.0, 57.9, 51.0, 50.9, 46.8, 46.6, 44.9, 44.8, 40.2, 38.8, 38.5, 37.5, 37.5, 28.2, 22.4, 22.2, 21.2, 21.2, 20.5, 20.2, 18.1, 18.0, 14.9, 14.6, 14.5, 13.6, 13.6, 10.6, 10.3. MS(Cl) m/e 797 (M + H)⁺. Anal Calcd for C₄₂H₆₀N₄O₁₁. Found C 63.46, H 7.80, N 6.87.

[0253] Das O-(4-Chinoly)methylhydroxylamin-Reagens wurde hergestellt wie folgt:

Schritt 231a. N-(4-Chinoly)methoxyphthalimid

[0254] 4-(Hydroxymethyl)chinolin (1,20 g, 7,55 mmol), Triphenylphosphin (2,27 g, 8,66 mmol, 1,15 Äquiv.) und N-Hydroxyphthalimid (1,42 g, 8,71 mmol, 1,15 Äquiv.) wurden in 40 ml trockenem THF aufgelöst. Diethylazodicarboxylat (1,44 ml, 9,15 mmol, 1,21 Äquiv.) wurde dann tropfenweise hinzugefügt, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit 50 ml Et₂O verdünnt und filtriert. Der resultierende Feststoff wurde in Dichlormethan aufgelöst und mit 1 N NaOH, H₂O und Salzlösung gewaschen. Der organische Anteil wurde über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung (2,03 g) als lockeren weißen Feststoff zu ergeben. MS(Cl) m/e 175 (M + H)⁺.

Schritt 231b. O-(4-Chinoly)methylhydroxylamin

[0255] N-(4-Chinoly)methoxyphthalimid (2,00 g) wurde in 95% EtOH suspendiert, und Hydrazin (0,30 ml) wurde hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden lang gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert und dann in einer geringen Menge Dichlormethan aufgenommen. Die geringe Menge an restlichem Phthalhydrazid wurde dann durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung (1,44 g) als gelbes Öl zu ergeben. MS(Cl) m/e 175 (M + H)⁺.

Beispiel 232

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (2-Chinoly)

[0256] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung aus Beispiel 220 (206 mg, 0,322 mmol) und O-(2-Chinoly)methylhydroxylamin (120 mg, 0,681 mmol, 2,1 Äquiv.) unter Anwendung des für Beispiel 231 beschriebenen Verfahrens. Chromatographie (SiO_2 , 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH_4OH) ergab das gewünschte Material (185 mg, 3:1 Mischung aus Oximisomeren) als einen weißen Feststoff.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 217.9, 217.2, 204.9, 204.9, 169.9, 169.8, 159.0, 158.9, 157.8, 151.0, 148.7, 147.6, 136.5, 129.3, 129.2, 129.0, 127.5, 126.1, 126.0, 119.8, 119.6, 103.1, 83.5, 79.6, 79.4, 77.3, 77.0, 76.9, 76.9, 76.8, 76.7, 70.2, 69.5, 65.8, 60.4, 58.0, 58.0, 50.9, 46.5, 46.4, 44.8, 44.7, 40.1, 38.7, 38.5, 37.4, 37.4, 28.2, 22.3, 22.2, 21.2, 21.1, 20.5, 20.1, 18.1, 18.0, 14.5, 14.4, 14.3, 13.5. 10.4, 10.3. MS(Cl) m/e 797 (M + H)⁺.

[0257] Das O-(2-Chinoly)methylhydroxylamin-Reagens wurde hergestellt wie folgt:

Schritt 232a. N-(2-Chinoly)methoxyphthalimid

[0258] 2-(Hydroxymethyl)chinolin (1,20 g, 7,55 mmol), Triphenylphosphin (1,00 g, 6,29 mmol, 1,05 Äquiv.) und N-Hydroxyphthalimid (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 Äquiv.) wurden in 25 ml trockenem THF aufgelöst. Diethylazodicarboxylat (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,10 Äquiv.) wurde dann tropfenweise hinzugefügt, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Das Filtrat wurde konzentriert, und eine zweite Ausbeute an Material wurde gewonnen durch Verreiben mit Et_2O . Diese wurde mit dem ursprünglichen Feststoff kombiniert, und Umkristallisieren aus EtOH ergab das gewünschte Produkt (1,53 g) als lockeren weißen Feststoff. MS(Cl) m/e 305 (M + H)⁺.

Schritt 232b. O-(2-Chinoly)methylhydroxylamin

[0259] N-(2-Chinoly)methoxyphthalimid (1,53 g) wurde in 95% EtOH suspendiert, und Hydrazin (0,30 ml) wurde hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden lang gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert und dann in einer geringen Menge an Dichlormethan aufgenommen. Die geringe Menge an restlichem Phthalhydrazid wurde dann durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung (0,91 g) als gelbes Öl zu ergeben. MS(Cl) m/e 175 (M + H)⁺.

Beispiel 233

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (3-Chinoly)

[0260] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung in Beispiel 220 (250 mg, 0,391 mmol) und O-(3-Chinoly)methylhydroxylamin (160 mg, 0,909 mmol, 2,3 Äquiv.) unter Anwendung des für Beispiel 231 beschriebenen Verfahrens. Chromatographie (SiO_2 , 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH_4OH) ergab das gewünschte Material (202 mg, 2:1 Mischung aus Oximisomeren) als einen weißen Feststoff.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 217.9, 217.1, 205.0, 169.9, 169.7, 157.9, 157.8, 151.0, 150.9, 150.8, 148.4, 147.8, 135.4, 135.2, 130.6, 130.5, 129.3, 129.2, 128.0, 127.9, 127.9, 126.6, 126.5, 103.2, 83.6, 83.5, 79.5, 79.4, 77.2, 76.9, 76.7, 73.7, 73.4, 70.3, 69.6, 65.9, 60.3, 58.1, 57.9, 51.0, 50.9, 46.7, 46.4, 44.9, 44.7, 40.2, 38.8, 38.6, 37.5, 28.2, 22.4, 22.2, 21.2, 20.4, 20.1, 18.1, 18.0, 14.7, 14.6, 14.4, 14.3, 13.6, 13.5, 10.5, 10.3. MS(Cl) m/e 797 (M + H)⁺: Anal Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{11}$. Found C 63.00 H 7.56 N 6.79.

[0261] Das O-(3-Chinoly)methylhydroxylamin-Reagens wurde hergestellt wie folgt:

Schritt 233a. N-(3-Chinoly)methoxyphthalimid

[0262] 3-(Hydroxymethyl)chinolin (400 mg, 2,52 mmol), Triphenylphosphin (692 mg, 2,64 mmol, 1,05 Äquiv.) und N-Hydroxyphthalimid (430 mg, 2,64 mmol, 1,05 Äquiv.) wurden in 10 ml trockenem THF aufgelöst. Diethylazodicarboxylat (0,44 ml, 2,80 mmol, 1:11 Äquiv.) wurde dann tropfenweise hinzugefügt, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Stunden in einen Gefrierapparat gestellt und dann filtriert, um das gewünschte Produkt (0,69 g) als lockeren weißen Feststoff zu ergeben. MS(Cl) m/e 305 (M + H)⁺.

Schritt 233b. O-(3-Chinoly)methylhydroxylamin

[0263] N-(3-Chinoly)methoxyphthalimid (0,69 g) wurde in 95% EtOH suspendiert, und Hydrazin (0,10 ml) wurde hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert und dann in einer geringen Menge Dichlormethan aufgenommen. Die geringe Menge an restlichem Phthalhydrazid wurde dann durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung (0,42 g) als gelbes Öl zu ergeben. MS(Cl) m/e 175 (M + H)⁺.

Beispiel 234

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂(6-Chinoly)

[0264] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung in Beispiel 220 (120 mg, 0,186 mmol) und O-(6-Chinoly)methylhydroxylamin (92 mg, 0,529 mmol, 2,8 Äquiv.) unter Anwendung des für Beispiel 231 beschriebenen Verfahrens. Chromatographie (SiO₂, 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH₄OH) ergab das gewünschte Material (89 mg, 3:1 Mischung aus Oximisomeren) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.9, 217.1, 204.9, 169.8, 169.6, 157.8, 157.7, 150.6, 150.1, 148.0, 147.8, 136.1, 136.1, 129.6, 129.4, 129.3, 128.0, 126.6, 126.3, 121.0, 103.0, 83.5, 83.4, 79.4, 79.3, 77.4, 77.0, 76.8, 76.7, 76.6, 75.5, 75.3, 70.1, 69.5, 65.7, 60.2, 58.0, 57.9, 57.8, 50.8, 46.6, 46.3, 44.8, 44.6, 40.1, 38.6, 38.4, 37.3, 28.1, 22.3, 22.1, 21.1, 20.4, 20.0, 18.0, 17.8, 14.7, 14.5. 14.3, 13.4, 10.4, 10.2. MS(Cl) m/e 797 (M + H)⁺. Anal Calcd for C₄₂H₆₀N₄O₁₁. Found C 63.03 H 7.60 N 6.69.

[0265] Das O-(b-Chinoly)methylhydroxylamin-Reagens wurde hergestellt wie folgt:

Schritt 234a. N-(6-Chinoly)methoxyphthalimid

[0266] 6-(Hydroxymethyl)chinolin (520 mg, 3,27 mmol), Triphenylphosphin (900 mg, 3,44 mmol, 1,05 Äquiv.) und N-Hydroxyphthalimid (560 mg, 3,43 mmol, 1,05 Äquiv.) wurden in 25 ml trockenem THF aufgelöst. Diethylazodicarboxylat (574 µl, 3,63 mmol, 1,11 Äquiv.) wurde dann tropfenweise hinzugefügt, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Das Filtrat wurde konzentriert, und eine zweite Ausbeute an Material wurde durch Pulverisieren mit Et₂O gewonnen. Diese wurde mit dem ursprünglichen Feststoff kombiniert, und Umkristallisieren aus EtOH ergab das gewünschte Produkt (782 mg) als lockeren weißen Feststoff. MS(Cl) m/e 305 (M + H)⁺.

Schritt 234b. O-(2-Chinoly)methylhydroxylamin

[0267] N-(2-Chinoly)methoxyphthalimid (782 mg) wurde in 95% EtOH suspendiert, und Hydrazin (0,15 ml) wurde hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert und dann in einer geringen Menge an Dichlormethan aufgenommen. Die geringe Menge an restlichem Phthalhydrazid wurde dann durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung (480 mg) als ein gelbes Öl zu ergeben. MS(Cl) m/e 175 (M + H)⁺.

Beispiel 235

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂(1-Naphthyl)

[0268] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung in Beispiel 220 (117 mg, 0,183 mmol) und O-(1-Naphthyl)methylhydroxylamin (80 mg, 0,462 mmol, 2,5 Äquiv.) unter Anwendung des für Beispiel 231 beschriebenen Verfahrens. Chromatographie (SiO₂, 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,1% NH₄OH) ergab das gewünschte Material (112 mg, 2:1 Mischung aus Oximisomeren) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.6, 217.0, 205.0, 169.9, 169.7, 15.9, 157.8, 150.3, 147.7, 133.7, 133.1, 131.8, 128.7, 128.6, 128.4, 127.1, 126.8, 126.2, 125.6, 125.3, 124.1, 103.1, 103.1, 83.6, 79.5, 79.3, 77.2, 77.0, 76.9, 74.7, 74.3, 70.3, 69.6, 65.9, 60.5, 58.1, 58.0, 51.0, 50.9, 46.6, 46.3, 44.9, 44.8, 40.2, 38.8, 38.6, 37.5, 28.3, 22.4, 22.3, 21.2, 20.5, 20.0, 14.6, 14.5, 14.1, 13.6, 10.5, 10.3. MS(Cl) m/e 796 (M + H)⁺. Anal Calcd for C₄₃H₆₁N₃O₁₁. Found C 64.91 H 7.80 N 5.06.

[0269] Das O-(1-Naphthyl)methylhydroxylamin-Reagens wurde hergestellt wie folgt:

Schritt 235a. N-(1-Naphthyl)methoxyphthalimid

[0270] 1-(Hydroxymethyl)naphthalen (1,00 g, 6,33 mmol), Triphenylphosphin (1,73 g, 6,60 mmol, 1,04 Äquiv.) und N-Hydroxyphthalimid (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 Äquiv.) wurden in 25 ml trockenem THF aufgelöst. Diethylazodicarboxylat (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,09 Äquiv.) wurde dann tropfenweise hinzugefügt, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 25 ml Et₂O verdünnt und für 2 Stunden in einen Gefrierapparat gestellt. Die Reaktionsmischung wurde dann filtriert, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Umkristallisieren aus EtOH ergab das gewünschte Produkt (1,21 g) als einen weißen Feststoff. MS(Cl) m/e 321 (M + NH₄)⁺.

Schritt 235b. O-(1-Naphthyl)methylhydroxylamin

[0271] N-(1-Naphthyl)methoxyphthalimid (1,21 g) wurde in 95% EtOH suspendiert, und Hydrazin (0,20 ml) wurde hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert und dann in einer geringen Menge Dichlormethan aufgenommen. Die geringe Menge an restlichem Phthalhydrazid wurde dann durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung (480 mg) als farbloses Öl zu ergeben. MS(Cl) m/e 174 (M + H)⁺.

Beispiel 236

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH=NOCH₂(2-Naphthyl)

[0272] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung in Beispiel 220 (122 mg, 0,191 mmol) und O-(2-Naphthyl)methylhydroxylamin (62 mg, 0,358 mmol, 1,9 Äquiv.) unter Anwendung des für Beispiel 231 beschriebenen Verfahrens. Chromatographie (SiO₂, 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,1% NH₄OH) ergab das gewünschte Material (100 mg, 3:1 Mischung von Oximisomeren) als einen weißen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 217.8, 217.0, 204.9, 169.8, 169.6, 157.6, 157.7, 150.3, 147.8, 135.4, 135.1, 133.2, 132.9, 128.0, 127.9, 127.9, 127.5, 127.0, 126.7, 126.1, 125.8, 125.7, 125.7, 125.6, 103.1, 83.5, 83.5, 79.4, 79.3, 77.1, 76.9, 76.8, 76.1, 75.9, 70.2, 69.5, 65.8, 60.3, 58.0, 57.9, 57.9, 50.9, 46.6, 46.3, 44.8, 44.7, 40.1, 38.7, 38.5, 37.4, 28.1, 22.3, 22.1, 21.1, 20.4, 20.0, 18.0, 17.9, 14.6, 14.5, 14.4, 14.2, 13.5, 10.4, 10.2. MS(Cl) m/e 796 (M + H)⁺. Anal Calcd for C₄₃H₆₁N₃O₁₁. Found C 64.59 N 7.72 O 5.14.

[0273] Das O-(2-Naphthyl)methylhydroxylamin-Reagens wurde wie folgt hergestellt:

Schritt 236a. N-(2-Naphthyl)methoxyphthalimid

[0274] 2-(Hydroxymethyl)naphthalen (1,00 g, 6,33 mmol), Triphenylphosphin (1,73 g, 6,60 mmol, 1,04 Äquiv.) und N-Hydroxyphthalimid (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 Äquiv.) wurden in 25 ml trockenem THF aufgelöst. Diethylazodicarboxylat (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,09 Äquiv.) wurde dann tropfenweise hinzugefügt, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Stunden in einen Gefrierapparat gestellt und dann filtriert, unter Spülen mit Et₂O, um das Produkt (1,38 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben. MS(Cl) m/e 321 (M + NH₄)⁺.

Schritt 236b. O-(2-Naphthyl)methylhydroxylamin

[0275] N-(2-Naphthyl)methoxyphthalimid (1,38 g) wurde in 95% EtOH suspendiert, und Hydrazin (0,25 ml) wurde hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert und dann in einer geringen Menge Dichlormethan aufgenommen. Die geringe Menge an restlichem Phthalhydrazid wurde dann durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung (821 mg) als farbloses Öl zu ergeben. MS(Cl) m/e 174 (M + H)⁺.

Beispiel 237

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂CH₂NHOCH₂(Phenyl)

[0276] Die Verbindung aus Beispiel 229 (120 mg, 0,161 mmol) wurde in MeOH (5 ml) aufgelöst und mit NaCNBH₃ (ungefähr 120 mg) und ausreichend AcOH behandelt, um Bromcresolgrün-Indikator von blau in gelb umzuwandeln. Nach 20-stündigem Rühren wurde die Reaktionsmischung in gesättigte NaHCO₃-Lösung ge-

gossen und in Dichlormethan extrahiert. Der organische Anteil wurde mit gesättigtem NaHCO_3 , H_2O und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie (SiO_2 , 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH_4OH) ergab das gewünschte Material (51 mg) als einen weißen Feststoff.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 219.0, 205.7, 170.5, 157.8, 138.3, 128.1, 127.5, 102.5, 83.6, 76.6, 77.0, 75.6, 75.2, 70.2, 69.5, 66.0, 58.8, 58.3, 51.4, 50.7, 45.3, 45.0, 40.2, 39.1, 37.7, 28.3, 22.4, 21.3, 20.7, 18.2, 14.7, 13.7, 13.7, 12.8, 10.3. MS(Cl) m/e 748 (M + H)⁺.

Beispiel 238

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHOCH}_2(4\text{-NO}_2\text{-Phenyl})$

[0277] Die Verbindung in Beispiel 230 (64 mg) wurde in MeOH (3 ml) aufgelöst und mit NaCNBH_3 (ungefähr 100 mg) und ausreichend HCl behandelt, um einen Methylorange-Indikator in Rot umzuwandeln. Nach 20-stündigem Rühren wurde die Reaktionsmischung in gesättigte NaHCO_3 -Lösung gegossen und in Dichlormethan extrahiert. Der organische Anteil wurde mit H_2O und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie (SiO_2 , 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH_4OH) ergab das gewünschte Material (35 mg) als einen weißen Feststoff.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 219.5, 205.5, 170.5, 157.8, 147.2, 146.8, 128.3, 123.4, 102.4, 83.6, 78.6, 76.6, 75.0, 74.3, 70.1, 69.5, 65.8, 58.4, 58.1, 51.3, 50.6, 45.3, 45.0, 40.1, 38.9, 37.7, 28.2, 22.2, 21.2, 20.7, 18.1, 14.6, 13.5, 13.3, 12.8, 10.2, MS(Cl) m/e 793 (M + H)⁺.

Beispiel 239

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-Phenyl}$

Schritt 239a. Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})\text{-Phenyl}$

[0278] Die Verbindung aus Beispiel 220 (550 mg, 0,87 mmol) wurde in 16 ml trockenem THF aufgelöst und unter Stickstoff auf 0°C gekühlt. Phenylmagnesiumbromid (3,0 M Lösung in Et_2O , 3,0 ml, 6,0 mmol, 6,9 Äquiv.) wurde dann tropfenweise mit einer Spritze hinzugefügt. Die Reaktion wurde 50 min. lang gerührt und dann durch Hinzufügen gesättigter NH_4Cl -Lösung gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc extrahiert, und der organische Anteil wurde mit H_2O und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_2) und unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie (SiO_2 , 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH_4OH) ergab das gewünschte Material (295 mg) als einen weißen Feststoff. MS(Cl) m/e 719 (M + H)⁺.

Schritt 239b. Verbindung der Formel (18, Schema 4): R* ist H, R^p ist Ac, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})\text{-Phenyl}$

[0279] Die Verbindung aus dem vorhergehenden Schritt (180 mg, 0,250 mmol) wurde in 5 ml trockenem Dichlormethan aufgelöst und mit Essigsäureanhydrid (25 μl , 0,269 mmol, 1,08 Äquiv.) behandelt. Nach Rühren über Nacht wurde die Reaktion durch Hinzufügen gesättigter NaHCO_3 -Lösung gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan extrahiert, und der organische Anteil wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck konzentriert, um das gewünschte Material (160 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben. MS(Cl) m/e 761 (M + H)⁺.

Schritt 239c. Verbindung der Formel (18, Schema 4): R* ist H, R^p ist Ac, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-Phenyl}$

[0280] DMSO (145 μl , 2,04 mmol, 14 Äquiv.) wurde zu einer gekühlten (-78°C) Lösung aus Oxalylchlorid (145 ml, 1,32 mmol, 9 Äquiv.) in 4 ml Dichlormethan unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Verbindung aus dem vorhergehenden Schritt (113 mg, 0,149 mmol) wurde in 2 ml Dichlormethan aufgelöst und mit einer Kanüle über einen Zeitraum von 15 min. zu der Reaktion gegeben. Nach 1-stündigem Rühren wurde Et_3N (0,37 ml, 2,65 mmol, 18 Äquiv.) zu der Reaktionsmischung gegeben, und die Temperatur wurde langsam auf -20°C erhöht. Die Reaktion wurde durch Hinzufügen von 5%-iger KH_2PO_4 -Lösung gekühlt und mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Anteil wurde mit 5% KH_2PO_4 , H_2O und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie (SiO_2 , 1:1 Aceton/Hexane) ergab das gewünschte Material (42 mg) als weißes Pulver. MS(Cl) m/e 759 (M + H)⁺.

Schritt 239d. Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-Phenyl}$

[0281] Die Verbindung aus dem vorhergehenden Schritt wurde in 5 ml MeOH aufgelöst und über Nacht rühren

gelassen. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung (38 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 215.4, 206.1, 194.4, 169.6, 157.7, 135.5, 133.0, 128.5, 127.6, 103.0, 83.8, 79.6, 77.1, 77.1, 70.2, 69.5, 65.9, 65.4, 57.6, 50.9, 46.0, 44.6, 40.2, 38.9, 37.9, 28.4, 22.4, 21.3, 20.2, 18.9, 14.9, 13.9, 13.7, 13.6, 10.5. MS(Cl) m/e 717 (M + H)⁺.

Beispiel 240

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-(4\text{-F-Phenyl})$

[0282] Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Verbindung in Beispiel 220 und 4-Fluorphenylmagnesiumbromid unter Verwendung der Reaktionssequenz in Beispiel 239.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 215.3, 206.0, 192.8, 169.6, 165.7, 157.7, 131.5, 130.2, 115.6, 103.1, 83.5, 79.7, 77.3, 76.8, 70.3, 69.6, 65.8, 65.1, 57.6, 50.9, 46.0, 44.6, 40.2, 38.8, 37.8, 28.3, 22.4, 21.3, 20.2, 18.8, 14.8, 13.9, 13.7, 13.5, 10.4. MS(Cl) m/e 735 (M + H)⁺.

Beispiel 241

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NNHC}(\text{O})\text{Phenyl}$

[0283] Die Verbindung aus Beispiel 220 (100 mg, 0,156 mmol) und Benzoesäurehydrazid (50 mg, 0,370 mmol, 2,4 Äquiv.) wurden in 3 ml trockenem Dichlormethan aufgelöst. Molekülsiebe (4 Å) wurden hinzugefügt, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie (SiO_2 , 5% MeOH/Dichlormethan mit 0,2% NH_4OH) ergab das gewünschte Material (29 mg) als einen weißen Feststoff.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 216.9, 204.2, 169.6, 164.3, 159.0, 148.8, 133.4, 131.2, 128.0, 127.7, 103.2, 83.9, 79.6, 77.6, 76.5, 70.1, 69.5, 65.7, 62.7, 57.8, 50.8, 46.9, 44.4, 40.0, 38.4, 37.3, 28.1, 21.9, 27.1, 20.7, 17.8, 15.0, 14.2, 13.3, 13.1, 10.0, MS(Cl) m/e 759 (M + H)⁺.

Beispiel 242

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-Chinoly})$

[0284] Eine Mischung der Verbindung aus Beispiel 104 (230 mg) und 10% Pd/C (50 mg) in 30 ml Methanol und 15 ml Ethylacetat wurde mit Stickstoff gespült und unter 1 atm Wasserstoff bei Raumtemperatur 22 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert. Chromatographie auf Silikagel (5% MeOH/Dichlormethan mit 0,5% NH_4OH) ergab das gewünschte Material (175 mg) als einen weißen Feststoff.

Anal Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_{10}$: C, 65.35; H, 8.49; N, 5.44. Found C, 65.73; H, 8.17; N 5.17.

Beispiel 243

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2(2-(3\text{-Chinoly})\text{cyclopropyl})$

[0285] Zu einer Lösung von Diazomethan (0,64 M, 3,12 ml, 2,00 mmol) in Ether wurde eine Lösung der Verbindung aus Beispiel 104 (153 mg, 0,200 mmol) in Dichlormethan (5,0 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben. Eine geringe Menge (2 mg) an Palladiumacetat wurde hinzugefügt, und die Mischung wurde 20 Minuten lang gerührt. Ein weiterer Anteil von Diazomethan (3 ml) wurde hinzugefügt, und die Mischung wurde eine weitere Stunde gerührt. Die Lösungsmittel wurden verdampft, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel (5% MeOH/Dichlormethan mit 0,5% NH_4OH) gereinigt, um die Titelverbindung (100 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Anal Calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{10}$: C, 66.22; H, 7.88; N, 5.39. Found C, 66.05; H, 8.08; N, 5.02.

Beispiel 244

Verbindung der Formel (III): R^c ist Propanoyl, L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(3\text{-Chinoly})$

[0286] Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 104 (152 mg) in Dichlormethan wurden Propionanhydrid (52 μl) und Triethylamin (56 μl) gegeben, und die Mischung wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, und dies wurde mit 5%-iger NaHCO_3 -Lösung und Salzlö-

sung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf Silikagel (1:1 Acetone/Hexane) chromatographiert, um die Titelverbindung (119 mg) als weißen Schaum zu ergeben.

Anal Calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{11}$: C, 65.75; H, 7.72; N, 5.11. Found C, 65.67; H, 7.92; N, 4.77.

Beispiel 245

Verbindung der Formel (III): R° ist Ethylsuccinoyl, L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(3\text{-Chinoly})$

[0287] Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 104 (153 mg, 0,200 mmol) in Dichlormethan (10 ml) bei 0°C wurden Ethylsuccinylchlorid (29 μl) und Triethylamin (56 μl) gegeben, und die Mischung wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, und dies wurde mit 5%-iger NaHCO_3 -Lösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf Silikagel (1:1 Aceton/Hexane) chromatographiert, um die Titelverbindung (110 mg) als weißen Schaum zu ergeben.

Anal Calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{13}\cdot\text{H}_2\text{O}$ C, 63.21; H, 7.63; N, 4.61. Found C, 63.08; H, 7.5; N, 4.20.

Beispiel 246

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$

Schritt 246a. Verbindung 4 aus Schema 1a; V ist N-O-(1-Isopropoxycyclohexyl), R ist $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$, R° ist Trimethylsilyl

[0288] Zu einer Lösung unter Stickstoff von 2',4"-bis-O-Trimethylsilylerythromycin A 9-[O-(1-isopropoxycyclohexyl)oxim (100 g, 96,9 mmol, hergestellt gemäß dem Verfahren von U.S.-Pat. Nr. 4,990,602) in THF (200 ml) wurde wasserfreies DMSO (200 ml) gegeben, und die Mischung wurde auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung, gerührt unter einer N_2 -Atmosphäre, wurde Propargylbromid (27 ml, 240 mmol, 80 Gewichtsprozent in Toluol) gegeben, gefolgt von einer Lösung von trockenem KOH (13,6 g, 240 mmol) in wasserfreiem DMSO (300 ml) über einen Zeitraum von 25 Minuten, und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei 0°C kräftig gerührt. Zusätzliches KOH (10,9 g, 190 mmol) und Propargylbromid (21 ml, 190 mmol) wurden hinzugefügt, und die Mischung wurde 1,5 Stunden lang bei 0°C unter N_2 gerührt. Dieses Hinzugeben von KOH und Propargylbromid wurde 3 weitere Male in Abständen von 1,5 Stunden wiederholt. Die Mischung wurde dann mit Ethylacetat extrahiert, und die organischen Phasen wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum ergab das Rohprodukt (108 g), das direkt zum nächsten Schritt geführt wurde.

Schritt 246b: Verbindung 5 aus Schema 1a; R ist $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$

[0289] Zu der Verbindung aus Schritt 246a (108 g) in CH_3CN (300 ml) wurden Wasser (150 ml) und Essigsäure (kristallisiert, 200 ml) gegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur ungefähr 20 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann unter Vakuum bei 40°C entfernt, und der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und nacheinander mit 5%-igem Na_2CO_3 und Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde dann über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um die Titelverbindung (74 g) als braunen Schaum zu ergeben, der direkt zum nächsten Schritt geführt wurde.

Schritt 246c: Verbindung 6 aus Schema 1a; R ist $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$

[0290] Die Verbindung aus Schritt 246b (74 g) wurde in Ethanol (550 ml) aufgelöst und mit Wasser (550 ml) verdünnt. Zu dieser Lösung wurde Natriumnitrit (33 g, 0,48 mol) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 15 Minuten lang gerührt. Als Nächstes wurden 4 M HCl (125 ml, 0,48 mol) für einen Zeitraum von 15 Minuten bei Raumtemperatur hinzugefügt, die Mischung wurde zwei Stunden lang auf 70°C erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Phase wurde mit 5%-igem Na_2CO_3 und Salzlösung gewaschen, dann über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt, unter Eluierung mit 1% Methanol/Dichlormethan, das 0,5% Ammoniumhydroxid enthielt. Die Verbindung wurde aus Acetonitril kristallisiert, um die Titelverbindung (27 g) zu ergeben.

Schritt 246d: Verbindung 6A aus Schema 1c; R^p ist Acetyl, R ist -CH₂-C≡C-H

[0291] Zu einer Lösung aus 19 Gramm (246 mmol) der Verbindung aus Schritt 246c in wasserfreiem Dichlormethan (100 ml) wurden 4-Dimethylaminopyridin (105 mg) und Triethylamin (7,16 ml, 52 mmol) gegeben. Die Mischung wurde in einem Kaltwasserbad auf ungefähr 15°C gekühlt, und Essigsäureanhydrid (5,5 Milliliter, 59 mmol) wurde über einen Zeitraum von 5 Minuten hinzugegeben. Nach 5-minütigem Rühren bei 15°C wurde das Kaltwasserbad entfernt, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 5%-igem wässrigem Natriumcarbonat (zweimal), Wasser (zweimal) und Salzlösung gewaschen. Die organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Trocknen auf konstantes Gewicht mit hohem Vakuum ergab die Titelverbindung (21 g).

Schritt 246e: Verbindung 6B aus Schema 1c; R^p ist Acetyl, R ist -CH₂-C≡C-H

[0292] Zu einer 0°C-Lösung der Verbindung aus Schritt 246d (21 g, 24,5 mmol) in THF (128 ml) und Dimethylsulfoxid (48 ml) wurde 1,1'-Carbonyldiimidazol (14,3 g, 88,3 mmol) gegeben. Nach 5-minütigem Rühren wurde Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 1,3 g, 32,5 mmol) portionsweise über einen Zeitraum von 1 Stunde unter einer Stickstoffatmosphäre hinzugefügt. Nach abgeschlossenem Hinzugeben wurde das Kühlbad entfernt, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 3,5 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde erneut auf 0°C gekühlt, mit Ethylacetat (~400 ml) verdünnt und mit 5% wässrigem Natriumbicarbonat (50 ml) gekühlt. Die organischen Schichten wurden nacheinander mit Wasser und Salzlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde filtriert, und das Filtrat wurde in vacuo konzentriert und auf konstantes Gewicht getrocknet, um die Titelverbindung (23 g) zu liefern, die direkt zum nächsten Schritt geführt wurde.

Schritt 246f: Verbindung 6C aus Schema 1c; R^p ist Acetyl, R ist -CH₂-C≡C-H

[0293] Ein Druckgefäß, das die Verbindung aus Schritt 246e (23 g, 24 mmol) in Acetonitril (250 ml) enthielt, wurde auf -78°C gekühlt. Ein gleiches Volumen von flüssigem Ammoniak (250 Milliliter) wurde in das Reaktionsgefäß kondensiert, das dann versiegelt und unter Rühren auf Raumtemperatur wärmen gelassen wurde. Nach 20 Stunden wurde die Reaktion erneut auf -78°C gekühlt, das Druckgefäß wurde geöffnet, und die Reaktion wurde unter Rühren auf Raumtemperatur wärmen gelassen. Als das gesamte flüssige Ammoniak verdunstet war, wurde das Acetonitril in vacuo entfernt, und der Rückstand wurde auf konstantes Gewicht getrocknet, um die Titelverbindung (21 g) zu ergeben.

Schritt 246a: Verbindung 6D aus Schema 1c; R^p ist Acetyl, R ist -CH₂-C≡C-H

[0294] Zu einer 0°C-Suspension der Verbindung aus Schritt 246f (21 g) in 1:1 Ethanol/Wasser (200 ml) wurden über einen Zeitraum von 10 Minuten 4 M Salzsäure (125 ml) gegeben. Nach Entfernen des Kühlbads wurde die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 26 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt, auf 0°C gekühlt und mit 2 N Natriumhydroxid auf pH 10 basisch gemacht. Die Mischung wurde dann mit Ethylacetat (400 ml) extrahiert, und die organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen. Die organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Trocknen auf konstantes Gewicht lieferte 18 g des Rohprodukts, das aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert wurde, um die reine Titelverbindung (8,5 g) zu ergeben.

Schritt 246h: Verbindung 6E aus Schema 1c; R^p ist Acetyl, R ist -CH₂-C≡C-H

[0295] Zu einer -10°C-Lösung aus N-Chlorsuccinimid (2,3 g, 0,017 mol) in Dichlormethan (100 ml) wurde über einen Zeitraum von 5 Minuten Methylsulfid (1,47 ml, 0,021 mol) gegeben. Die Reaktion wurde bei -10°C 10 Minuten lang gerührt. Eine Lösung der Verbindung aus Schritt 246g (8,3 g, 0,012 mol) in Dichlormethan (100 ml) wurde dann über einen Zeitraum von 30 Minuten hinzugefügt, und die Mischung wurde 25 Minuten lang bei -10°C gerührt. Triethylamin (1,6 ml, 0,021 mol) wurde über einen Zeitraum von 5 Minuten hinzugegeben, und die Reaktion wurde bei -10°C 50 Minuten lang gerührt. Die Reaktion wurde dann mit 5% wässrigem Natriumbicarbonat (50 ml) gekühlt und mit Dichlormethan (300 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit 5% wässrigem Natriumbicarbonat, gefolgt von Salzlösung, gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie auf Silikagel gereinigt, unter sequentieller Eluierung mit 30% Aceton/Hexanen, gefolgt von 50% Aceton/Hexanen, um die Titelverbindung (7,35 g) bereitzustellen.

Schritt 246j: Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

[0296] Eine Probe (72 mg) der Verbindung aus Schritt 246h wurde in Methanol (8 ml) aufgelöst und bei Raumtemperatur 18 Stunden lang gerührt. Nach Konzentration unter Vakuum und Trocknen auf konstantes Gewicht unter hohem Vakuum wurden 65 mg der reinen Titelverbindung gewonnen. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_{10} = 637,3700$ Beobachtet m/e = 637,3718.

Beispiel 247

Verbindung der Formel (IX); L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-Chinoly})$

Schritt 247a. Verbindung 6E aus Schema 1c; R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-Chinoly})$

[0297] Ein mit einem Rührstab ausgestattetes Druckrohr wurde mit Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (6,2 mg) geladen, mit Triethylamin (2,5 ml) entgast, mit N,N-Dimethylformamid (0,5 ml), dann mit 3-Bromchinolin (93 μl) und einer Probe der Verbindung aus Schritt 246h (300 mg) und zuletzt mit Kupfer(II)-Iodid (0,84 mg) entgast. Die Reaktion wurde unter einer Stickstoffatmosphäre versiegelt und 2 Stunden lang auf 60°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion mit 1:1 Ether/Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Trocknen mit hohem Vakuum ergab 374 Milligramm des Rohprodukts. Das Rohprodukt wurde mit Silikagelchromatographie unter Verwendung von 30% Aceton/Hexanen gereinigt, um die Titelverbindung (280 mg, 78%) zu ergeben. MS (APCI)⁺ m/e 806 (M + H)⁺.

Schritt 247b. Verbindung der Formel (IX); L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-Chinoly})$

[0298] Die Verbindung aus Schritt 247a (270 mg) wurde in Methanol aufgelöst und bei Raumtemperatur 18 Stunden lang gerührt. Nach Konzentration in vacuo und Trocknen auf konstantes Gewicht unter hohem Vakuum wurden 260 mg des Rohprodukts gewonnen. Reinigung mit Silikagelchromatographie unter Eluierung mit 98:1:1 Dichlormethan/Methanol/Ammoniumhydroxid ergab 221 mg der Titelverbindung. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{10} = 764,4122$ beobachtet m/e = 764,4121.

Beispiel 248

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-Nitro-3-chinoly})$

[0299] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 247, außer dass 3-Bromchinolin durch 6-Nitro-3-bromchinolin ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{57}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_{12} = 809,3973$ beobachtet m/e = 809,3966

Beispiel 249

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Phenyl}$

[0300] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 247, außer dass 3-Bromchinolin durch Iodbenzen ersetzt wurde. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_{10} = 713,4013$ beobachtet m/e = 713,3998.

Beispiel 250

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Naphthyl}$

[0301] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 247, außer dass 3-Bromchinolin durch 1-Iodnaphthalen ersetzt wurde. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_{10} = 763,4170$ beobachtet m/e = 763,4161.

Beispiel 251

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-2\text{-Naphthyl}$

[0302] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 247, außer dass 3-Bromchinolin durch 2-Bromnaphthalen ersetzt wurde. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_{10} = 763,4170$ beobachtet m/e =

763,4150.

Beispiel 252

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-Methoxy-2-naphthyl})$

[0303] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 247, außer dass 3-Bromchinolin durch 6-Methoxy-2-bromnaphthalen ersetzt wurde. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_{11} = 793,4275$ beobachtet m/e = 793,4256.

Beispiel 253

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-Chlor-2-naphthyl})$

[0304] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 247, außer dass 3-Bromchinolin durch 6-Chlor-3-bromchinolin ersetzt wurde. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Cl} = 798,3732$ beobachtet m/e = 798,3743.

Beispiel 254

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-Chinoly})$

[0305] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 247, außer dass 3-Bromchinolin durch 6-Bromchinolin ersetzt wurde. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{10} = 764,4122$ beobachtet m/e = 764,4116.

Beispiel 255

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-Methyl-6-chinoly})$

[0306] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 247, außer dass 3-Bromchinolin durch 6-Brom-2-methylchinolin ersetzt wurde. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_{10} = 778,4279$ beobachtet m/e = 778,4282.

Beispiel 256

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-5\text{-(N-(2-Pyridyl)amino)carbonyl)furanyl}$

[0307] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 247, außer dass 3-Bromchinolin durch 5-Brom-furan-2-carbonsäure-pyridin-2-yl-amid ersetzt wurde. MS (FAB⁺): $(\text{M} + \text{H})^+ @$ m/e 823.

Beispiel 257

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(1\text{-Phenylethenyl})$

[0308] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 247, außer dass 3-Bromchinolin durch Alpha-Bromstyren ersetzt wurde. MS (ESI) m/e 739 $(\text{M} + \text{H})^+$.

Beispiel 258

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$

Schritt 258a. Verbindung 6E aus Schema 1c; R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$

[0309] Zu einer Lösung unter Stickstoff der Verbindung aus Beispiel 246, Schritt h (100 mg) in Aceton (1 ml) wurde bei Raumtemperatur Essigsäure (8,4 Mikroliter) gegeben. Eine zweite Lösung, die N-Bromsuccinimid (39 mg) und Silbernitrat (2,5 mg) in 1 ml Aceton enthielt, wurde hergestellt und dann unter Stickstoff bei Raumtemperatur zehn Minuten lang gerührt und auf 0°C gekühlt. Die erste Lösung wurde dann in einer Portion zu der zweiten Lösung gegeben, das Kühlbad wurde entfernt und die resultierende Reaktionsmischung bei Raumtemperatur unter Stickstoff 2 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde dann mit Ethylacetat verdünnt,

gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat wurde hinzugefügt, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde getrennt, mit Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt, unter Eluierung mit 40% Aceton/Hexanen, um die Titelverbindung (50 mg, 46%) zu ergeben.

Schritt 258b. Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$

[0310] Eine Probe (35 mg) der Verbindung aus Schritt 258a wurde in Methanol (2 ml) aufgelöst und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt, unter Eluierung mit 5:94:1 Methanol/Dichlormethan/1% NH_4OH , um die Titelverbindung (32 mg, 26%) zu ergeben. MS (ESI) m/e 715 (M + H)⁺.

Beispiel 259

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-(2,2\text{-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl})$

Schritt 259a. Verbindung 6D aus Schema 1c; R ist $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, R^p ist Acetyl

[0311] Zu einer Probe der Verbindung aus Beispiel 176, Schritt d (5,0 g, 7,32 mmol, Verbindung 6D aus Schema 1c, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R_p ist Acetyl) und N-Methylmorpholin-N-oxid (1,7 g, 14,5 mmol) in THF (25 ml) bei Raumtemperatur wurde OsO_4 (4% in H_2O , 0,090 ml, 0,0147 mmol) gegeben, und die Mischung wurde 24 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde mit Natriumbisulfit (1,5 g) und Wasser (10 ml) gekühlt, und die Lösungsmittel wurden unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgelöst, welches mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat, Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4) wurde. Das Lösungsmittel wurde entfernt, um die Titelverbindung (3,17 g) zu ergeben.

Schritt 259b. Verbindung 6D aus Schema 1c; R ist $-\text{CH}_2-(2,2\text{-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl})$, R^p ist Acetyl, R^d ist H

[0312] Zu einer Probe der Verbindung aus Schritt 259a (500 mg, 0,70 mmol) und 2,2-Dimethoxypropan (0,26 ml, 2,1 mmol) in Toluol (7 ml) wurde p-Toluensulfonsäure (160 mg, 0,84 mmol) gegeben, und die Mischung wurde 3 Tage lang bei 55°C gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, und diese Lösung wurde mit 10% Natriumcarbonatlösung, Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), und das Lösungsmittel wurde entfernt, um das rohe Produkt zu ergeben, das durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt wurde, unter Eluierung mit 2:97:1 Methanol/Chloroform/Ammoniumhydroxid, um die Titelverbindung (363 mg) zu ergeben.

Schritt 259c. Verbindung 6E aus Schema 1c; R ist $-\text{CH}_2-(2,2\text{-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl})$, R^p ist Acetyl, R^d ist H

[0313] Eine Probe der Verbindung aus Schritt 259b (356 mg, 0,47 mmol) wurde mit N-Chlorsuccinimid und Dimethylsulfid gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt f, oxidiert, um die Titelverbindung (371 mg) zu ergeben.

Schritt 259d. Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2-(2,2\text{-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl})$

[0314] Eine Probe der Verbindung aus Schritt 259c (100 mg, 0,13 mmol) wurde über Nacht bei Raumtemperatur in Methanol (4 ml) gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt, unter Eluierung mit 0,9:98:1 Methanol/Chloroform/Ammoniumhydroxid, um die Titelverbindung (87 mg) zu ergeben. MS m/e 713 (M + H)⁺.

Beispiel 260

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

[0315] Eine Probe der Verbindung aus Beispiel 259 (100 mg, 0,13 mmol) wurde unter Rückfluss mit p-Toluensulfonsäure (35 mg, 0,18 mmol) in 4:1 THF/Wasser (2,5 ml) 3 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, und diese Lösung wurde mit 10%-iger Natriumcarbonatlösung, Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), und das Lösungsmittel wurde entfernt, um das rohe Produkt zu ergeben, das durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt wurde, unter Eluierung mit 2,97:1 Methanol/Chloroform/Ammoniumhydroxid, um die Titelverbindung (61 mg) zu ergeben. MS m/e 689 (M + H)⁺.

Beispiel 261

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{-Phenyl}$

[0316] Zu einer Probe der Verbindung aus Beispiel 220 (550 mg, 0,87 mmol) in trockenem THF (16 ml) bei 0°C unter Stickstoff wurde tropfenweise eine Lösung aus Phenylmagnesiumbromid (3,0 M, 2,0 ml, 6,0 mmol) in Ether gegeben. Die Mischung wurde ungefähr 1 Stunde lang gerührt, und die Reaktion wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gekühlt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und diese Lösung wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt, unter Eluierung mit 10:90:0,5 Methanol/Dichlormethan/Ammoniumhydroxid, um die Titelverbindung (235 mg) als zwei Isomere zu ergeben. Isomer A: MS m/e 719 (M + H)⁺. Isomer B: MS m/e 719 (M + H)⁺.

Beispiel 262

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $\text{N}(\text{NH}_2)$, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

[0317] Zu einer Probe der Verbindung aus Beispiel 102, Schritt b (793 mg, 1,0 mmol) in 9:1 Acetonitril/Wasser (10 ml) wurde Hydrazin (85% wässrige Lösung, 0,50 ml, 10,0 mmol) gegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff 4 Tage lang gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, und die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt, unter Eluierung mit 5:95:0,5 Methanol/Dichlormethan/Ammoniumhydroxid, um die Titelverbindung (91 mg) zu ergeben. MS m/e 654 (M + H)⁺.

Beispiel 263

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $\text{N}(\text{NH}_2)$, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$

[0318] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass die Verbindung in Beispiel 177 durch die Verbindung in Beispiel 262 ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 781 (M + H)⁺. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für (M + H)⁺ von $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{10}$: 781,4176; gefunden: 781,4188.

Beispiel 264

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist $\text{N}(\text{NH}_2)$, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-Chinoly})$

[0319] Gemäß den Verfahren von Beispiel 3, außer dass die Verbindung in Beispiel 3 durch die Verbindung in Beispiel 262 ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 768 (M + H)⁺. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für (M + H)⁺ von $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{10}$: 768,4435; gefunden: 768,4437.

Beispiel 265

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-Naphthyl}$

[0320] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass das 3-Bromchinolin von Beispiel 178 durch 1-Bromnaphthalen ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 764 (M + H)⁺.

Beispiel 266

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2\text{-Furanyl})\text{-6-chinoly})$

[0321] Eine Mischung einer Probe des 2'-acetylierten Derivats der Verbindung aus Beispiel 219 (acetyliert durch das Verfahren in Beispiel 177, Schritt a) (177 mg, 0,200 mmol), 2-(Tributylstannyl)furan (78 µl, 0,200 mmol) und $\text{Pd}(\text{triphenylphosphin})_4$ (23 mg, 0,020 mmol) in trockenem Toluol wurde in einer versiegelten Röhre bei 60°C bis 90°C 20 Stunden lang erhitzt. Die Mischung wurde dann mit Ethylacetat verdünnt, das mit wässrigem 5%-igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4) wurde. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel entfernt, unter Eluierung mit 1:1 Aceton/Hexanen, um die acetylierte Titelverbindung zu ergeben. Dieses Material wurde 48 Stunden lang mit Methanol gerührt, und das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromato-

graphie auf Silikagel gereinigt, unter Eluierung mit 95:5:0,5 Dichlormethan/Methanol/Dimethylamin, um die Titelverbindung (102 mg) zu ergeben. MS m/e 832 (M + H)⁺. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für (M + H)⁺ von C₄₆H₆₁N₃O₁₁: 832,4384; gefunden: 832,4384.

Beispiel 267

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(8-Chlor-3-chinoly)

[0322] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass das 3-Bromchinolin von Beispiel 178 durch 8-Chlor-3-bromchinolin ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 800 (M + H)⁺. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für (M + H)⁺ von C₄₂H₅₈ClN₃O₁₀: 800,3889 gefunden: 800,3890.

Beispiel 268

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(4-Chlor-2-trifluormethyl-6-chinoly)

[0323] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass das 3-Bromchinolin von Beispiel 178 durch 6-Brom-4-chlor-2-trifluormethylchinolin ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 868 (M + H)⁺.

Beispiel 269

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(2-Fluorenyl)

[0324] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 2-Bromfluoren ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 803 (M + H)⁺.

Beispiel 270

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(9-Fluorenon-2-yl)

[0325] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 2-Jod-9-fluorenon ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 817 (M + H)⁺. Anal Calcd for C₄₆H₆₀N₂O₁₁: C, 67.63; H, 7.40; N, 3.43. Found C, 68.11; H, 8.08; N, 3.21.

Beispiel 271

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(6-Benzoyl-2-naphthyl)

[0326] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 6-Benzoyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)naphthalen (hergestellt aus 6-Benzoyl-2-naphthol durch Reaktion mit Trifluormethylsulfonsäureanhydrid) ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 869 (M + H)⁺.

Beispiel 272

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(7-Methoxy-2-naphthyl)

[0327] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass das 3-Bromchinolin von Beispiel 178 durch 7-Methoxy-2-(trifluormethylsulfonyloxy)naphthalen (hergestellt aus 7-Methoxy-2-naphthol durch Reaktion mit Trifluormethylsulfonsäureanhydrid) ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. Anal Calcd for C₄₄H₆₂N₂O₁₁·0.5 H₂O: C, 65.73; H, 7.90; N, 3.48. Found C, 65.62; H, 8.06; N, 3.49.

Beispiel 273

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(3-Phenyl-6-chinoly)

[0328] Eine Mischung aus einer Probe des 2'-acetylierten Derivats der Verbindung in Beispiel 219 (acetyliert durch das Verfahren von Beispiel 177, Schritt a) (177 mg, 0,200 mmol), Pd(triphenylphosphin)₄ (11,5 mg, 0,010 mmol), CuBr (1,43 mg) und (Tributylstannyl)benzen (78,3 µl) in Dioxan (2 ml) wurde in einer versiegelten Röhre 15 Stunden lang bei 100°C erhitzt. Die Mischung wurde dann mit Ethylacetat verdünnt, das mit wässrigem

5%-igem Natriumcarbonat und Salzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4) wurde. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt, um die acetylierte Titelverbindung (77 mg) zu ergeben. Dieses Material wurde 48 Stunden lang mit Methanol gerührt, und das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt, um die Titelverbindung (54,2 mg) zu ergeben. MS m/e 842 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Beispiel 274

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2\text{-Pyridyl})-6\text{-chinolyl})$

[0329] Gemäß den Verfahren von Beispiel 273, außer dass das 2-(Tributylstannyl)furan in Beispiel 273 durch 2-(Tributylstannyl)pyridin ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 841 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Beispiel 275

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2\text{-Thiophenyl})-6\text{-chinolyl})$

[0330] Gemäß den Verfahren von Beispiel 273, außer dass das 2-(Tributylstannyl)furan in Beispiel 273 durch 2-(Tributylstannyl)thiophen ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 848 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Beispiel 276

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Methylnaphthyl})$

[0331] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass die 2'-acetylierte Verbindung in Beispiel 177 durch die 2'-benzoylierte Verbindung in Beispiel 102, Schritt c, ersetzt wurde und das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 1-Brom-4-methylnaphthalen ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 779 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für ($\text{M} + \text{H}$)⁺ von $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_{10}$: 779,4483; gefunden: 779,4495.

Beispiel 277

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-}\beta\text{-D-Galactopyranosyl-2-naphthyl})$

[0332] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass die 2'-acetylierte Verbindung in Beispiel 177 durch die 2'-benzoylierte Verbindung in Beispiel 102, Schritt c, ersetzt wurde, und dass das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 6-Brom-2-naphthyl- β -D-galactopyranosid (bezogen von Sigma Aldrich) ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 943 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Beispiel 278

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-Chinolyl})$

[0333] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass die 2'-acetylierte Verbindung in Beispiel 177 durch die 2'-benzoylierte Verbindung in Beispiel 102, Schritt c, ersetzt wurde und dass das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 7-(Trifluormethylsulfonyl)chinolin ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 766 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Beispiel 279

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH_2 , R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Fluornaphthyl})$

[0334] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass die 2'-acetylierte Verbindung in Beispiel 177 durch die 2'-benzoylierte Verbindung in Beispiel 102, Schritt c, ersetzt wurde und dass das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 1-Brom-4-fluornaphthalen ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 783 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für ($\text{M} + \text{H}$)⁺ von $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{FN}_2\text{O}_{10}$: 783,4227; gefunden: 783,4223.

Beispiel 280

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(3-Biphenyl)

[0335] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass die 2'-acetylierte Verbindung in Beispiel 177 durch die 2'-benzoylierte Verbindung in Beispiel 102, Schritt c, ersetzt wurde und dass das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 3-Brombiphenyl ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 791 (M + H)⁺. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für (M + H)⁺ von C₄₅H₆₃N₂O₁₀: 791,4483; gefunden: 791,4492.

Beispiel 281

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(5-Nitronaphthyl)

[0336] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass die 2'-acetylierte Verbindung in Beispiel 177 durch die 2'-benzoylierte Verbindung in Beispiel 102, Schritt c, ersetzt wurde und dass das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 1-Brom-5-nitronaphthalen ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 282

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(4-Pyrrolylphenyl)

[0337] Gemäß den Verfahren in Beispiel 178, außer dass die 2'-acetylierte Verbindung in Beispiel 177 durch die 2'-benzoylierte Verbindung in Beispiel 102, Schritt c, ersetzt wurde und dass das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 1-(4-Iodphenyl)pyrrol ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 780 (M + H)⁺. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für (M + H)⁺ von C₄₃H₆₁N₃O₁₀: 780,4430; gefunden: 780,4424.

Beispiel 283

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(6-Methoxy-2-naphthyl)

[0338] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass die 2'-acetylierte Verbindung in Beispiel 177 durch die 2'-benzoylierte Verbindung in Beispiel 102, Schritt c, ersetzt wurde und dass das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 2-Brom-6-methoxynaphthalen ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 795 (M + H)⁺. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für (M + H)⁺ von C₄₄H₆₂N₂O₁₁: 795,4426 gefunden: 795,4426.

Beispiel 284

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(3,5-Dichlorphenyl)

[0339] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass die 2'-acetylierte Verbindung in Beispiel 177 durch die 2'-benzoylierte Verbindung in Beispiel 102, Schritt c, ersetzt wurde und das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 1,3-Dichlor-5-iodbenzen ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 783 (M + H)⁺. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für (M + H)⁺ von C₃₉H₅₇Cl₂N₂O₁₀: 783,3390; gefunden: 783,3392.

Beispiel 285

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂-(3-Iodphenyl)

[0340] Gemäß den Verfahren von Beispiel 1, Schritte a-f, außer dass das Allylbromid von Beispiel 1, Schritt a, durch das 3-Iodbenzylbromid ersetzt wurde, um die Verbindung 9 aus Schema 1b herzustellen, worin R 3-Iodphenylmethyl ist und R^p Benzoyl ist, und anschließende Behandlung der Verbindung gemäß den Verfahren von Beispiel 102 wurde die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 286

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂-(3-(2-Furanyl)phenyl)

[0341] Gemäß den Verfahren von Beispiel 266, außer dass die Verbindung in Beispiel 265 durch die Verbindung in Beispiel 285 ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 689 (M + H)⁺.

Beispiel 287

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(6-Hydroxy-2-naphthyl)

[0342] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass die 2'-acetylierte Verbindung in Beispiel 177 durch die 2'-benzoylierte Verbindung in Beispiel 102, Schritt c, ersetzt wird und das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 6-Brom-2-naphthol ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 781 (M + H)⁺.

Beispiel 288

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(6-(2-Bromethoxy)-2-naphthyl)

[0343] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 6-Brom-2-(2-bromethoxy)naphthalen ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e 887 (M + H)⁺.

Beispiel 289

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-(6-(2-Tetrazolyl)ethoxy-2-naphthyl)

[0344] Zu einer Probe der Verbindung aus Beispiel 288 (371 mg, 0,4 mmol) in Acetonitril (4 ml) wurden Tetrazol (138 mg, 2 mmol) und Triethylamin (0,556 ml, 4 mmol) gegeben, und die Mischung wurde über Nacht bei 60°C unter Stickstoff erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgelöst. Diese Lösung wurde mit 5% wässrigem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt, unter Eluierung mit 97:3:0,5 Dichlormethan/Methanol/Ammoniumhydroxid. Dieses Produkt wurde bei Raumtemperatur 2 Tage lang in Methanol gerührt, dann wurde das Produkt durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt, unter Eluierung mit 99:1:0,5 Dichlormethan/Methanol/Ammoniumhydroxid. MS m/e 877 (M + H)⁺.

Beispiel 290

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH₂, R ist -CH₂CH=CH-Naphthyl

[0345] Gemäß den Verfahren von Beispiel 178, außer dass das 3-Bromchinolin in Beispiel 178 durch 1-Bromnaphthalen ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS m/e xxx (M + H)⁺.

Beispiel 291

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂-C≡C-(2-Phenylethenyl)

[0346] Gemäß dem Verfahren von Beispiel 247, außer dass 3-Bromchinolin durch Beta-Bromstyren ersetzt wurde. MS (ESI) m/e 739 (M + H)⁺.

Beispiel 292

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂-CH=CH-(5-(3-Isoxazolyl)-2-thiophenyl)

Schritt 292a. Verbindung 37 aus Schema 7, worin R^{BB} OH ist

[0347] Zu 11,8 ml (11,8 mmol) Boran-THF-Komplex (1 molare Lösung in Tetrahydrofuran) bei -10°C wurde 2-Methyl-2-buten (2,7 ml, 24 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde 2 Stunden lang bei 0°C gerührt, und eine separat hergestellte Lösung, welche die Verbindung aus Beispiel 246, Schritt h (Verbindung 6E aus Schema 1c; R^p ist Acetyl, R ist -CH₂-C≡C-H, 2 g, 2,95 mmol) in 10 ml Tetrahydrofuran enthielt, wurde dann in einer Portion hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei 0°C 1 Stunde lang gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 Stunden wurde die Reaktion erneut auf 0°C gekühlt, und 5% wässriges Natriumcarbonat wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Konzentration und Trocknen in vacuo ergab 3,6 Gramm Rohprodukt, das mit Silikagelchromatographie unter Eluierung mit Aceton/Hexanen (1:1) gereinigt wurde, um die Titelverbindung (0,85 g, 40%) zu ergeben.

Schritt 292b. Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R^c ist Acetyl, R ist -CH₂-CH=CH-(5-(3-Isoxazolyl)-2-thiophenyl)

[0348] Ein mit einem Rührstab ausgestattetes Druckrohr wurde mit 100 mg (0,138 mmol) der aus Schritt 292a resultierenden Verbindung, Kaliumcarbonat (42 mg, 0,3 mmol) 2-Brom-5-(isoxazol-3-yl)thiophen (48 mg, 0,21 mmol), Palladium(II)acetat (0,15 mg, 0,7 mmol), 0,75 ml Aceton und 0,75 ml Wasser geladen. Zwei Gefrier-Pump-Tau-Zyklen wurden durchgeführt, um die Reaktion zu entgasen. Das Reaktionsrohr wurde dann unter Stickstoff versiegelt und bei 65°C 2 Stunden lang erhitzt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit Wasser und danach Salzlösung gewaschen. Organische Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, in vacuo konzentriert und mit hohem Vakuum auf konstantes Gewicht getrocknet, um 140 mg des Rohprodukts zu liefern.

Schritt 292c. Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂-CH=CH-(5-(3-Isoxazolyl)-2-thiophenyl)

[0349] Die aus Schritt 292b resultierende Verbindung (140 mg) wurde in 5 ml Methanol aufgelöst, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 20 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde in vacuo konzentriert und auf konstantes Gewicht getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit Silikagelchromatographie unter Eluierung mit 98:1:1 Dichlormethan/Methanol/Ammoniumhydroxid gereinigt, um 34 mg der Titelverbindung zu ergeben. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für (M + H)⁺: C₄₀H₃N₃O₁₁S: 788,3792 Beobachtet: 788,3809.

Beispiel 293

Verbindung der Formel (IX): L ist CO, T ist NH, R ist -CH₂-CH=CH-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-5-pyrimidinyl)

[0350] Gemäß den Verfahren von Beispiel 292, außer dass 2-Brom-5-(isoxazol-3-yl)thiophen durch 5-Brom-1,3-dimethyluracil ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. Hochauflösungs-FAB-MS: berechnet m/e für (M + H)⁺: C₃₉H₆₁N₄O₁₂: 777,4286. beobachtet m/e: 777,4291

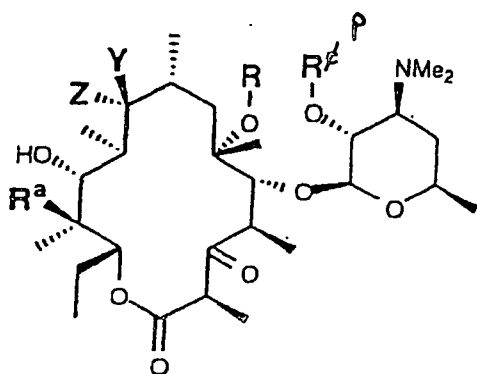
Beispiel 294

Verbindung der Formel (IX): ist CO, T ist NH, R ist -CH₂-CH=CH-(5-(2-Pyridyl)aminocarbonyl-2-furanyl)

[0351] Gemäß den Verfahren von Beispiel 292, außer dass 2-Brom-5-(isoxazol-3-yl)thiophen durch 5-Brom-furan-2-carbonsäurepyridin-2-yl-amid ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt. MS (ESI)⁺: (M + H)⁺ @ m/e 825.

Patentansprüche

1. Eine Verbindung mit der folgenden Formel:



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon,

worin

entweder

Y und Z zusammengenommen eine Gruppe X definieren,

worin

X gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

(1) =O,

(2) =N-OH,

(3) =N-O-R¹, worin R¹ gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- (a) unsubstituiertem C₁-C₁₂-Alkyl,
- (b) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit Aryl,
- (c) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit substituiertem Aryl,
- (d) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit Heteroaryl,
- (e) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit substituiertem Heteroaryl,
- (f) C₃-C₁₂-Cycloalkyl, und
- (g) -Si-(R²)(R³)(R⁴), worin R², R³ und R⁴ jeweils unabhängig gewählt sind aus C₁-C₁₂-Alkyl und Aryl;

und
(4) =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, worin R¹ wie vorher definiert ist und R⁵ und R⁶ sind jeweils unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus

- (a) Wasserstoff,
- (b) unsubstituiertem C₁-C₁₂-Alkyl,
- (c) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit Aryl,
- (d) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit substituiertem Aryl,
- (e) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit Heteroaryl,
- und
- (f) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit substituiertem Heteroaryl,

oder
R⁵ und R⁶ zusammengenommen mit dem Atom, an welches sie gebunden sind, bilden einen C₃-C₁₂-Cycloalkylring;

oder

eines von Y und Z ist Wasserstoff und das andere ist gewählt aus einer Gruppe bestehend aus

- (1) Wasserstoff,
- (2) Hydroxy,
- (3) geschütztem Hydroxy,
- und

(4) NR⁷R⁸, worin R⁷ und R⁸ unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff und C₁-C₆-Alkyl, oder R⁷ und R⁸ werden mit dem Stickstoffatom genommen, an welches sie gebunden sind, um einen 3- bis 7-gliedrigen Ring zu bilden, welcher, wenn der Ring ein 5- bis 7-gliedriger Ring ist, wahlweise eine Heterofunktion enthalten kann, gewählt aus der Gruppe bestehend aus -O-, -NH-, -N(C₁-C₆-Alkyl)-, -N(Aryl)-, -N(Aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituiertes-Aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(Heteroaryl)-, -N(Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituiertes-Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)- und -S- oder -S(O)_n-, worin n 1 oder 2 ist,

R^a ist Wasserstoff oder Hydroxy;

R^p ist Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe;

R ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus

(1) Methyl substituiert mit einem Anteil gewählt aus der Gruppe bestehend aus

- (a) CN,
- (b) F,
- (c) -CO₂R¹⁰, worin R¹⁰ C₁-C₃-Alkyl ist, oder Aryl-substituiertes C₁-C₃-Alkyl, oder Heteroaryl-substituiertes C₁-C₃-Alkyl,
- (d) S(O)_nR¹⁰, worin n 0, 1 oder 2 ist und R¹⁰ ist wie zuvor definiert,
- (e) NHC(O)R¹⁰, worin R¹⁰ wie zuvor definiert ist,
- (f) NHC(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkyl substituiert mit Aryl, substituiertem Aryl, Heteroaryl, substituiertem Heteroaryl,
- (g) Aryl,
- (h) substituiertem Aryl,
- (i) Heteroaryl,
- und
- (j) substituiertem Heteroaryl,

(2) C₂-C₁₀-Alkyl substituiert mit einem oder mehreren Substituenten gewählt aus der Gruppe bestehend aus

- (a) Halogen,
- (b) Hydroxy,
- (c) C₁-C₃-Alkoxy,
- (d) C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-alkoxy,
- (e) Oxo,
- (f) -N₃,
- (g) -CHO,
- (h) O-SO₂- (substituiertes C₁-C₆-Alkyl),
- (i) -NR¹³R¹⁴, worin R¹³ und R¹⁴ gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

- (i) Wasserstoff,
- (ii) C₁-C₁₂-Alkyl,
- (iii) substituiertem C₁-C₁₂-Alkyl,
- (iv) C₁-C₁₂-Alkenyl,
- (v) substituiertem C₁-C₁₂-Alkenyl,
- (vi) C₁-C₁₂-Alkynyl,
- (vii) substituiertem C₁-C₁₂-Alkynyl,
- (viii) Aryl,
- (ix) C₃-C₈-Cycloalkyl,
- (x) substituiertem C₃-C₈-Cycloalkyl,
- (xi) substituiertem Aryl,
- (xii) Heterocycloalkyl,
- (xiii) substituiertem Heterocycloalkyl,
- (xiv) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit Aryl,
- (xv) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit substituiertem Aryl,
- (xvi) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit Heterocycloalkyl,
- (xvii) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit substituiertem Heterocycloalkyl,
- (xviii) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit C₃-C₈-Cycloalkyl,
- (xix) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit substituiertem C₃-C₈-Cycloalkyl,
- (xx) Heteroaryl,
- (xxi) substituiertem Heteroaryl,
- (xxii) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit Heteroaryl,
- und
- (xxiii) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit substituiertem Heteroaryl,
- oder

R¹³ und R¹⁴ werden zusammengenommen mit dem Atom, an welches sie gebunden sind, und bilden einen 3–10-gliedrigen Heterocycloalkylring, der substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus

- (i) Halogen,
- (ii) Hydroxy,
- (iii) C₁-C₃-Alkoxy,
- (iv) C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-alkoxy,
- (v) Oxo,
- (vi) C₁-C₃-Alkyl,
- (vii) Halo-C₁-C₃-alkyl,
- und
- (viii) C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-alkyl,
- (j) -CO₂R¹⁰, worin R¹⁰ wie vorher definiert ist,
- (k) -C(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie vorher definiert sind,
- (l) =N-O-R¹⁰, worin R¹⁰ wie vorher definiert ist,
- (m) -C≡N,
- (n) O-S(O)_nR¹⁰, worin n 0, 1 oder 2 ist und R¹⁰ ist wie vorher definiert,
- (o) Aryl,
- (p) substituiertem Aryl,
- (q) Heteroaryl,
- (r) substituiertem Heteroaryl,
- (s) C₃-C₈-Cycloalkyl,
- (t) substituiertem C₃-C₈-Cycloalkyl,
- (u) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit Heteroaryl,
- (v) Heterocycloalkyl,
- (w) substituiertem Heterocycloalkyl,
- (x) NHC(O)R¹⁰, worin R¹⁰ wie vorher definiert ist,
- (y) NHC(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie vorher definiert sind,
- (z) =N-NR¹³R¹⁴, worin R¹³ und R¹⁴ wie vorher definiert sind,
- (aa) =N-R⁹, worin

R⁹ gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- (i) C₁-C₆-Alkyl, wahlweise substituiert mit einem Substituenten gewählt aus der Gruppe bestehend aus
- (aa) Aryl,
- (bb) substituiertem Aryl,
- (cc) Heteroaryl, und

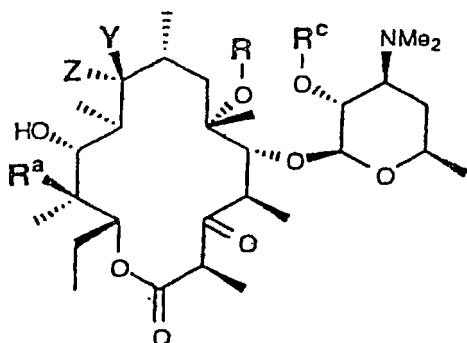
- (dd) substituiertem Heteroaryl,
(ii) Aryl,
(iii) substituiertem Aryl,
(iv) Heteroaryl,
(v) substituiertem Heteroaryl,
und
(vi) Heterocycloalkyl,
(bb) =N-NHC(O)R¹⁰, worin R¹⁰ wie vorher definiert ist,
und
(cc) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie vorher definiert sind;
(3) C₃-Alkenyl substituiert mit einem Anteil gewählt aus der Gruppe bestehend aus
(a) Halogen,
(b) -CHO,
(c) -CO₂R¹⁰, worin R¹⁰ wie vorher definiert ist,
(d) -C(O)-R⁹, worin R⁹ wie vorher definiert ist,
(e) -C(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie vorher definiert sind,
(f) -C≡N,
(g) Aryl,
(h) substituiertem Aryl,
(i) Heteroaryl,
(j) substituiertem Heteroaryl,
(k) C₃-C₇-Cycloalkyl,
und
(l) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit Heteroaryl,
(4) C₄-C₁₀-Alkenyl;
(5) C₄-C₁₀-Alkenyl substituiert mit einem oder mehreren Substituenten gewählt aus der Gruppe bestehend aus
(a) Halogen,
(b) C₁-C₃-Alkoxy,
(c) Oxo,
(d) -CHO,
(e) -CO₂R¹⁰, worin R¹⁰ wie vorher definiert ist,
(f) -C(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie vorher definiert sind,
(g) -NR¹³R¹⁴, worin R¹³ und R¹⁴ wie vorher definiert sind,
(h) =N-O-R¹⁰, worin R¹⁰ wie vorher definiert ist,
(i) -C≡N,
(j) O-S(O)_nR¹⁰, worin n 0, 1 oder 2 ist und R¹⁰ ist wie vorher definiert,
(k) Aryl,
(l) substituiertem Aryl,
(m) Heteroaryl,
(n) substituiertem Heteroaryl,
(o) C₃-C₇-Cycloalkyl,
(p) C₁-C₁₂-Alkyl substituiert mit Heteroaryl,
(q) NHC(O)R¹⁰, worin R¹⁰ wie vorher definiert ist,
(r) NHC(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie vorher definiert sind,
(s) =N-NR¹³R¹⁴, worin R¹³ und R¹⁴ wie vorher definiert sind,
(t) =N-R⁹, worin R⁹ wie vorher definiert ist,
(u) =N-NHC(O)R¹⁰, worin R¹⁰ wie vorher definiert ist,
und
(v) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und R¹² wie vorher definiert sind;
(6) C₃-C₁₀-Alkynyl;
und
(7) C₃-C₁₀-Alkynyl substituiert mit einem oder mehreren Substituenten gewählt aus der Gruppe bestehend aus
(a) Trialkylsilyl,
(b) Aryl,
(c) substituiertem Aryl,
(d) Heteroaryl,
und
(e) substituiertem Heteroaryl.

2. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung von

Anspruch 1 in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt.

3. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 für die Herstellung eines Medikaments zur Kontrolle einer bakteriellen Infektion in einem Säugetier.

4. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, welche die folgende Formel (II) hat,

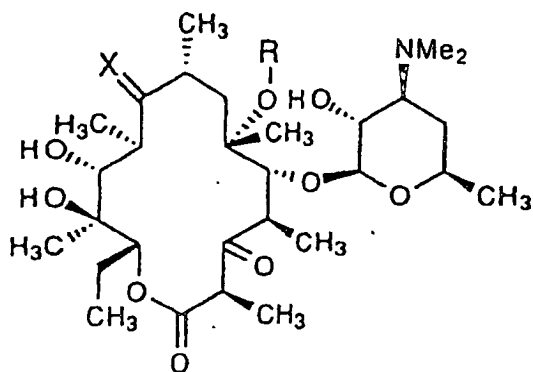


worin Z, Y, R, R^a und R^c wie darin beschrieben sind.

5. Eine Verbindung gemäß Anspruch 4, welche die Verbindung von Formel (II) ist, R^a ist OH, R^c ist Benzoyl, R ist Allyl.

6. Eine Verbindung gemäß Anspruch 4, worin R^a Hydroxy ist und R^c Wasserstoff ist.

7. Eine Verbindung gemäß Anspruch 4 mit der Formel VIII



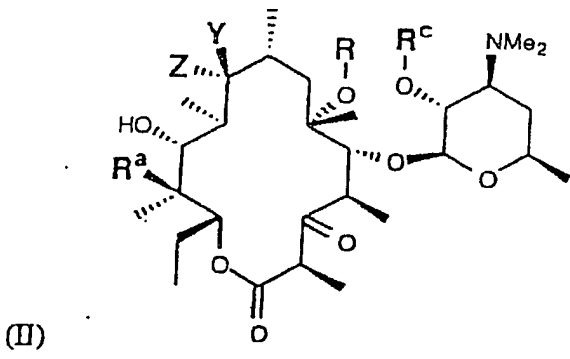
worin X O oder NOH ist und R ist wie darin definiert.

8. Eine Verbindung gemäß Anspruch 7, die gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

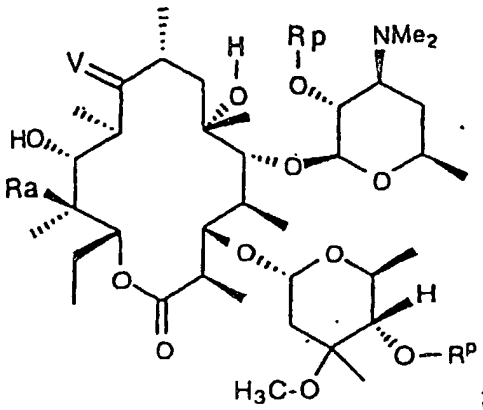
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist Allyl;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist NOH, R ist Allyl;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist Propyl;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CHO;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH=NOH;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist NOH, R ist -CH₂CH=NOH;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CN;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂NH₂;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂NHCH₂-Phenyl;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-Phenyl;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂NHCH(CO₂CH₃)CH₂-Phenyl;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂NHCH₂-(4-Pyridyl);
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂NHCH₂-(4-Chinolyl);
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH=CH-Phenyl;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH₂CH₂-Phenyl;
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH=CH-(4-Methoxyphenyl);
- Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -CH₂CH=CH-(4-Chlorphenyl);

Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-Chinoly})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{OH}$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-Morpholinyl})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{F}$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist -Cyclopropyl;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{-Cyclopropyl}$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2-(4\text{-Nitrophenyl})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2-(4\text{-Chlorphenyl})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2-(4\text{-Methoxyphenyl})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2-(4\text{-Cyanophenyl})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{-Phenyl}$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-Si}(\text{CH}_3)_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2-(2\text{-Pyridyl})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2-(3\text{-Pyridyl})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2-(4\text{-Pyridyl})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2-(4\text{-Chinoly})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-Phenyl}$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{Cl}$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{-Phenyl}$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Chinoly})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Chinoly})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-Chinoly})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-Chinoly})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Benzoxazolyl})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-Benzimidazolyl})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $\text{CH}_2-(3\text{-Jodphenyl})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $\text{CH}_2-(2\text{-Naphthyl})$;
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}-(4\text{-Fluorphenyl})$; und
 Verbindung von Formel (VIII): X ist O, R ist $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CN}$.

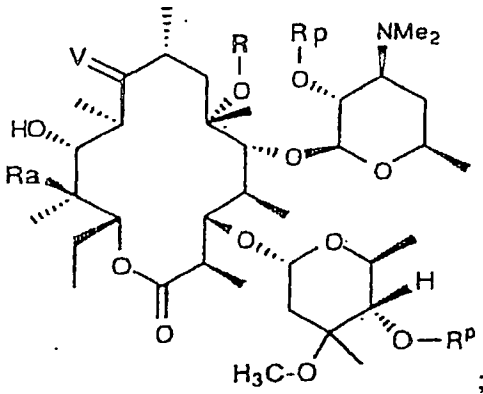
9. Ein Verfahren für die Herstellung von 6-O-substituierten Macrolidverbindungen, welche die folgende Formel haben:



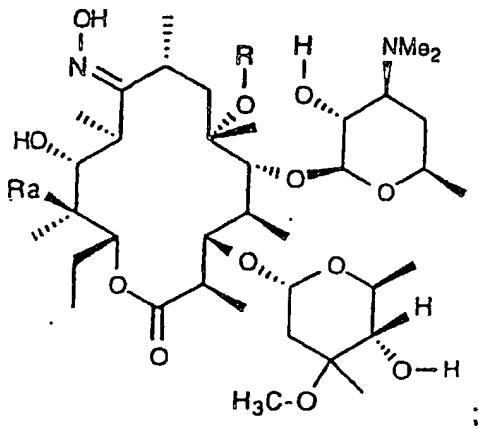
worin Y, Z, R, R^p und R^a wie zuvor definiert sind, wobei das Verfahren folgendes umfaßt:
 (a) Behandeln einer Verbindung mit der folgenden Formel



worin R^p eine Hydroxyschutzgruppe ist und V ist =N-O-R¹ oder =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, worin R¹, R⁹ und R¹⁰ wie vorher definiert sind, mit einer Base in einem aprotischen Lösungsmittel, gefolgt von der Behandlung mit einem Alkylierungsmittel, um eine Verbindung mit der folgenden Formel zu ergeben

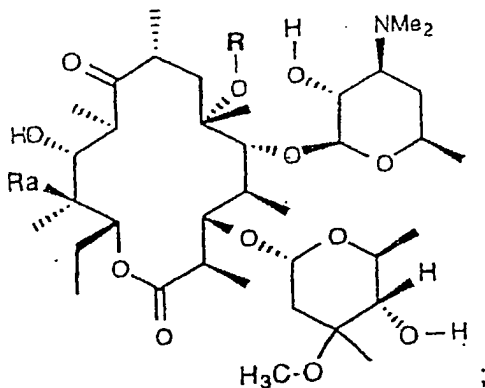


worin R^a und R^p wie vorher definiert sind, V ist =N-O-R¹ oder =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, worin R¹, R⁵ und R⁶ wie vorher definiert sind, und R ist die "Alkylgruppe", abgeleitet von dem entsprechenden Alkylierungsmittel;
 (b) Entschützen der 2'- und 4"-Hydroxylgruppen, um eine Verbindung mit der folgenden Formel zu ergeben

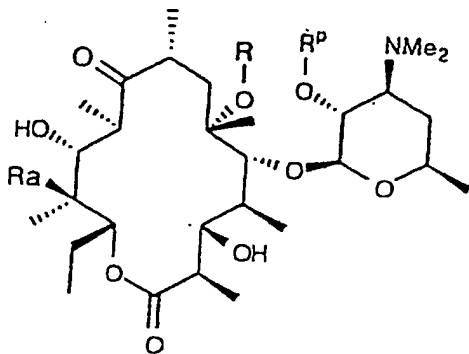


worin R^a wie vorher definiert ist und R ist die "Alkylgruppe", abgeleitet von dem entsprechenden Alkylierungsmittel;

(c) Desoximieren in der Anwesenheit von Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, um das gewünschte Intermediat zu ergeben, welches folgende Formel hat



(d) Entfernen des Cladinoseanteils durch Hydrolyse mit Säure und Schützen der 2'-Hydroxylgruppe durch Behandlung mit einem Hydroxy-Schutzreagens, um eine 3-Hydroxyerythromycinverbindung mit der folgenden Formel zu ergeben



und

(e) Oxidieren der 3-Hydroxygruppe, wahlweises Entschützen der 2'-Hydroxylgruppe und Isolieren der gewünschten Verbindung.

10. Das Verfahren gemäß Anspruch 9, worin in Schritt (a) die Base gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Kaliumhydroxid, Caesiumhydroxid, Tetraalkylammoniumhydroxid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Kaliumisopropoxid, Kalium tert-Butoxid und Kaliumisobutoxid, das Alkylierungsmittel ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Allylbromid, Propargylbromid, Benzylbromid, 2-Fluorethylbromid, 4-Nitrobenzylbromid, 4-Chlorbenzylbromid, 4-Methoxybenzylbromid, α -Brom-p-toluonitril, Cinnamylbromid, Methyl 4-Bromcrotonat, Crotylbromid, 1-Brom-2-penten, 3-Brom-1-propenylphenylsulfon, 3-Brom-1-trimethylsilyl-1-propin, 3-Brom-2-octin,

1-Brom-2-butanon, 2-Picolylchlorid, 3-Picolylchlorid, 4-Picolylchlorid, 4-Brommethylchinolin, Bromacetonitril, Epichlorhydrin, Bromfluormethan, Methylbromacetat, Methoxymethylchlorid, Bromacetamid, 2-Bromacetophenon, 1-Brom-2-butanon, Bromchlormethan, Brommethylphenylsulfon, 1,3-Dibrom-1-propen, Allyl O-Tosylat, 3-Phenylpropyl-O-trifluormethansulfonat, und n-Butyl-O-methansulfonat, und die Reaktion wird durchgeführt bei einer Temperatur von ungefähr -15°C bis ungefähr 50°C für einen Zeitraum von 0,5 Stunden bis 10 Tage; in Schritt (b) wird das Entschützen erreicht durch Verwendung von Essigsäure in Wasser und Acetonitril; und in Schritt (c) ist das Desoximierungsreagenz eine anorganische Schwefeloxidverbindung, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydrogensulfit, Natriumpyrosulfat, Natriumthiosulfat, Natriumsulfat, Natriumsulfit, Natriumhydrosulfit, Natriummetabisulfit, Natriumdithionat, Kaliumthiosulfat und Kaliummetabisulfit, oder ein anorganisches Nitritsalz in der Anwesenheit einer Säure, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumnitrit und Kaliumnitrit und das Lösungsmittel ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser, Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Trimethylsilanol oder einer Mischung von einem oder mehreren davon; in Schritt (d) ist das Hydroxyschutzreagenz gewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Trialkylsilylhalogenid, einem Acylanhydrid oder einem Acylhalogenid; in Schritt (e) ist das Oxidierungsmittel gewählt aus N-Chlorsuccinimid-dimethylsulfid und Carbodiimid-dimethylsulfoxid, und das wahlweise Entschützen wird durch Rühren in Methanol durchgeführt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen