



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 24 751 T2 2006.03.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 134 222 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 24 751.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP99/06562**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 973 033.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/32606**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.11.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **08.06.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.09.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **13.04.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 519/00 (2006.01)**

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

33670798 27.11.1998 JP

(73) Patentinhaber:

Shionogi & Co., Ltd., Osaka, JP

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**NISHITANI, Ltd., Yasuhiro-Shionogi & Co., Osaka
553-0002, JP; ITANI, Ltd., Hikaru-Shionogi & Co.,
Osaka 553-0002, JP; IRIE, Ltd., Tadashi-Shionogi
& Co., Osaka 553-0002, JP**

(54) Bezeichnung: **CEPHEMVERBINDUNGEN MIT EINEM IMIDAZO[4,5-B]PYRIDINIUMMETHYL-REST, DIE EIN BREI-
TES ANTIBAKTERIELLES WIRKUNGSSPEKTRUM HABEN**

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

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Cephemverbindungen mit einem breitem antibakteriellen Wirkungsspektrum gegenüber verschiedenen pathogenen Bakterien und Arzneimittel, die diese enthalten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind besonders wirksam gegen MRSA (Methicillin-resistenter *S. aureus*).

Stand der Technik

[0002] Die Untersuchung an den sogenannten Breitband-Cephemverbindungen mit starken antibakteriellen Wirkungen gegen verschiedene grampositive und gramnegative Bakterien konzentrierte sich in letzter Zeit auf Cephemverbindungen, bei denen die 7-Seitenkette gegen Aminothiazol oder Aminothiadiazol ersetzt ist, und die Position 3 gegen eine zyklische quarternäre Ammoniummethylgruppe vom cyclischen Typ ersetzt ist. Die bekannten 7-Aminothiazol-Typen umfassen Cefepim-Hydrochlorid (USP 4,406,899), Cefpiromsulfat (USP 4,609,653, JP(A) S57-192394) und Cefoselis-Sulfat (JP(A) H07-196665, WO97/41128) und die 7-Aminothiadiazol-Typen umfassen Cefclidin (USP 4,748,171) und Cefozopran-Hydrochlorid (USP 4,864,022, JP(A) S62-149682, JP(A) H03-47189). Diese Cephemverbindungen zeigen fast keine oder extrem schwache Wirkungen gegen MRSA, was von klinischer Bedeutung war.

[0003] Die anderen Dokumente, die die gleichen Typen Cephemverbindungen offenbaren, umfassen beispielsweise JP(A) 4789/1983, JP(A) 155183/1985, JP(A) 97982/1985, JP(A) 97983/1985, JP(A) 24389/1982, JP(A) 57390/1983, JP(B) 65350/1991, JP(B) 14117/1992, JP(A) 231684/1985, JP(A) 30786/1987, WO92/22556, JP(A) 222058/1993, JP(A) 157542/1994, JP(A) 101958/1995, und JP(A) 101960/1995.

[0004] Von diesen offenbart JP(A) 4789/1983 Cephemverbindungen, die ein gegebenenfalls substituiertes und 2 oder mehrere N-Atome enthaltendes Heterocyclus-Kation an der Position 3 enthalten. JP(A) 155183/1985 offenbart Cephemverbindungen, die ein 2 oder mehrere N-Atome enthaltendes und ungesättigtes kondensiertes Heterocyclus-Kation an der Position 3 enthalten.

[0005] Diese Dokumente beschreiben oder erwägen jedoch keine konkrete Ausführungsform einer Cephemverbindung mit einer Imidazopyridiniummethylgruppe an der Position 3.

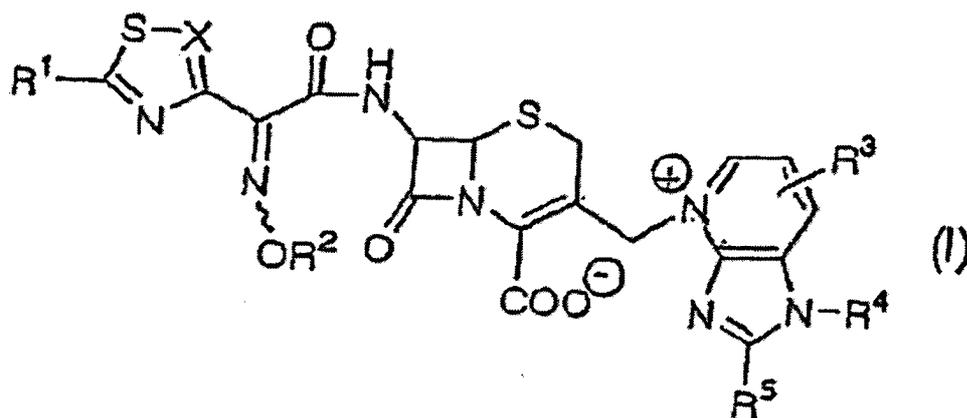
[0006] JP(A) 105685/1985, das zu *J. Med. Chem.* 1990, 33, P2114-2121 äquivalent ist, offenbart zwar Cephemverbindungen mit einer Imidazopyridiniummethylgruppe an der Position 3, jedoch sind die 3-Substituenten der Verbindungen aus dem Arbeitsbeispiel jeweils auf Imidazo[4,5-c]pyridiniummethyl beschränkt. Eine Verbindung mit einer Imidazo[4,5-b]pyridiniummethyl-Gruppe an der Position 3 ist zwar durch die chemische Bezeichnung angegeben, jedoch ohne jegliche Daten oder dergleichen. Die Verbindungen des [4,5-b]-Typs haben zudem nur die Aminothiazol-Gruppe als Teil der 7-Seitenkette. Das Dokument beschreibt nämlich konkret keine Cephemverbindung, deren Position 3 durch eine Imidazo[4,5-b]pyridiniummethyl-Gruppe und deren 7-Seitenkette durch Aminothiadiazol substituiert ist.

[0007] Daher möchte man Cephemverbindungen mit einem breiten antibakteriellen Wirkungsspektrum entwickeln, die eine so starke anti-MRSA-Aktivität aufweisen, dass sie sich zur klinischen Verwendung eignen.

Offenbarung der Erfindung

[0008] Die Erfinder haben nach ausgiebigen Untersuchungen entdeckt, dass die Einführung einer Imidazo[4,5-b]pyridiniummethyl-Gruppe an der Position 3 der Cephemverbindungen zu einem breiten antibakteriellen Wirkungsspektrum und zu einer hervorragenden MRSA-Aktivität führt, und sie vollendeten die nachstehend aufgeführte vorliegende Erfindung.

(1) Verbindung der Formel (I):



wobei

X gleich N ist;

R¹ Amino oder geschütztes Amino ist, wobei die Schutzgruppe aus C₁-C₆-Alkanoyl (ausgewählt aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl, Pivaroyl und Succinyl), C₃-C₅-Alkenoyl (ausgewählt aus Acryloyl, Crotonoyl und Cinnamoyl), C₆-C₁₀-Arylcarbonyl (ausgewählt aus Benzoyl, Naphthoyl, p-Toluoyl und p-Hydroxybenzoyl), einem Heterocyclcarbonylrest (wobei Heterocycl aus 2-Pyrrolyl, 3-Pyrazolyl, 4-Imidazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1H-Tetrazolyl, 2-Furyl, 3-Thienyl, 4-Oxazolyl, 3-Isoxazolyl, 2-Pyrrolidinyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridazinyl ausgewählt ist), C₁-C₆-Alkylsulfonyl (ausgewählt aus Methansulfonyl und Ethansulfonyl), C₆-C₁₀-Arylsulfonyl (ausgewählt aus Benzolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl und p-Toluolsulfonyl), substituiertem Oxycarbonyl (ausgewählt aus Methoxymethyloxycarbonyl, Acetylmethyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-Methansulfonylethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2-Cyanoethoxycarbonyl, p-Methylphenoxycarbonyl, p-Methoxyphenoxycarbonyl, p-Chlorphenoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Methylbenzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, p-Chlorbenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl (Boc) und 2-Propenyloxycarbonyl), substituiertem Silyl (ausgewählt aus Trimethylsilyl und tert-Butyldimethylsilyl), und gegebenenfalls substituiertem Aralkyl (ausgewählt aus p-Methoxybenzyl (PMB) und Benzhydryl (BH)), ausgewählt ist;

R² Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes C₃-C₇-Cycloalkyl ist, wobei die fakultativen Substituenten von C₁-C₆-Alkyl und C₃-C₇-Cycloalkyl aus Halogen (ausgewählt aus F, Cl und Br), Hydroxy, Carboxy, Cyano, Amino, Carbamoyloxy, Sulfamoyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (ausgewählt aus Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl), C₁-C₆-Alkylthio (ausgewählt aus Methylthio und Ethylthio), ausgewählt sind;

R³ Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkylthio oder Amino, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₆-Alkyl (ausgewählt aus Methyl und Ethyl), und der oben beschriebenen Amino-Schutzgruppe, ist, wobei die fakultativen Substituenten von C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkylthio Halogen (ausgewählt aus F, Cl und Br), Hydroxy, Carboxy, Cyano, Amino, Carbamoyloxy, Sulfamoyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (ausgewählt aus Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl), und C₁-C₆-Alkylthio (ausgewählt aus Methylthio und Ethylthio) sind;

R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl oder ein N-haltiger heterocyclischer Rest, ausgewählt aus Azetidiny, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl, Oxazolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolinyl, Oxazoliny, Imidazoliny, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen (ausgewählt aus F und Cl), Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl (ausgewählt aus Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl und 2-Hydroxyethyl), gegebenenfalls substituiertem Amino, wobei der Substituent C₁-C₆-Alkyl (ausgewählt aus Methyl, Ethyl und Propyl) ist, gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl (wobei der Substituent aus Methyl und Ethyl ausgewählt ist), C₁-C₆-Alkyl (ausgewählt aus Methyl und Ethyl), C₁-C₆-Alkoxy (ausgewählt aus Methoxy, Ethoxy und Propoxy), Imino-C₁-C₆-alkyl (ausgewählt aus Iminomethyl und 1-Iminoethyl), halogeniertem C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls verestertem Carboxy, Cyano, Nitro, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkoxyalkoxy (ausgewählt aus Methoxymethoxy und Ethoxyethoxy), C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (ausgewählt aus Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl), Acylamino, ist, wobei die möglichen Substituenten an dem N-Atom des heterocyclischen Rests zusätzlich die oben beschriebene Amino-Schutzgruppe beinhalten; wobei die fakultativen Substituenten eines jeden der obigen Reste C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy, Cycloalkyl und Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl aus Hydroxy, gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl (wobei der Substituent Methyl, Ethyl, Propyl oder -(CH₂)₃CH(NH₂)CONH₂

ist), Halogen (ausgewählt aus F und Cl), $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CONH}_2$ ($n = 1$ bis 3), gegebenenfalls substituiertem Amino, wobei der Substituent $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ (ausgewählt aus Methyl, Ethyl und Propyl), $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, Cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-carbonyl}$, Hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ (ausgewählt aus Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl und 2-Hydroxyethyl), Sulfonsäureoxy- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ oder Amino- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ ist, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ (ausgewählt aus Methoxy, Ethoxy und Propoxy), $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-carbonyl}$ (ausgewählt aus Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl) und einem wie oben definierten N-haltigen heterocyclischen Rest ausgewählt sind;

R^5 Wasserstoff, Amino, gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ oder gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio}$ ist, wobei die fakultativen Substituenten an dem $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio}$ aus Halogen (ausgewählt aus F, Cl und Br), Hydroxy, Carbonyl, Cyano, Amino, Carbamoyloxy, Sulfamoyl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-carbonyl}$ (ausgewählt aus Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl), $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio}$ (ausgewählt aus Methylthio und Ethylthio), ausgewählt sind, oder R^4 und R^5 zusammengenommen $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ bilden können, bei dem ein oder mehrere fakultative Heteroatome dazwischenliegen; und

eine Wellenlinie syn- oder anti-Isomerie oder eine Mischung daraus bedeutet, Ester, pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon.

(2) Verbindung wie in Punkt (1) vorstehend beschrieben, wobei R^1 Amino ist.

(3) Verbindung wie in Punkt (1) vorstehend beschrieben, wobei R^2 Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, wie vorstehend definiert, ist.

(4) Verbindung wie in Punkt (1) vorstehend beschrieben, wobei R^2 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, ist.

(5) Verbindung wie in Punkt (1) vorstehend beschrieben, wobei R^3 Wasserstoff ist.

(6) Verbindung wie in Punkt (1) vorstehend beschrieben, wobei R^4 Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder ein gegebenenfalls substituiertes N-haltiger heterocyclischer Rest, wie vorstehend definiert, ist.

(7) Verbindung wie in Punkt (6) vorstehend beschrieben, wobei R^4 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit Amino, Niederalkylamino oder Hydroxy-(nieder)-alkylamino, oder ein gegebenenfalls substituiertes 4- bis 6-gliedriger N-haltiger gesättigter heterocyclischer Rest, wie vorstehend definiert, ist.

(8) Verbindung wie in Punkt (1) vorstehend beschrieben, wobei R^5 Wasserstoff ist.

(9) Verbindung wie in Punkt (1) vorstehend beschrieben, wobei die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.

(10) Verbindung wie in Punkt (1) vorstehend beschrieben, wobei X gleich N ist; R^1 Amino ist; R^2 Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ist; R^3 Wasserstoff ist; R^4 Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder ein gegebenenfalls substituiertes N-haltiger heterocyclischer Rest, wie vorstehend definiert, ist; R^5 Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.

(11) Verbindung wie in Punkt (10) vorstehend beschrieben, wobei X gleich N ist, R^1 Amino ist; R^2 Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, ist; R^3 Wasserstoff ist; R^4 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit Amino, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino}$ oder Hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylamino}$, oder ein gegebenenfalls substituiertes 4- bis 6-gliedriger N-haltiger gesättigter heterocyclischer Rest, wie vorstehend definiert, ist; R^5 Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.

(12) Verbindung wie in Punkt (11) vorstehend beschrieben, wobei X gleich N ist; R^1 Amino ist; R^2 Wasserstoff, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ist; R^3 Wasserstoff ist; R^4 Wasserstoff, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, Azetidiny, Pyrrolidiny oder Piperidiny ist; R^5 Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.

(13) Verbindung wie in Punkt (12) vorstehend beschrieben, wobei X gleich N ist; R^1 Amino ist; R^2 Wasserstoff, $-\text{CH}_2\text{F}$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ist; R^3 Wasserstoff ist; R^4 Wasserstoff, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3$ oder $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ist; R^5 Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.

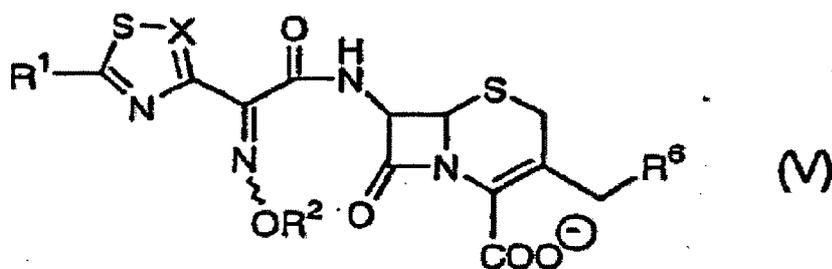
(14) Verbindung wie in Punkt (13) vorstehend beschrieben, ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Hydrat davon, wobei X gleich N ist; R^1 Amino ist; R^2 $-\text{CH}_2\text{F}$ ist; R^3 Wasserstoff ist; R^4 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3$ ist; R^5 Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.

(15) Verbindung wie in Punkt (14) vorstehend beschrieben, bei welcher es sich um ein Sulfat oder ein Hydrat davon handelt.

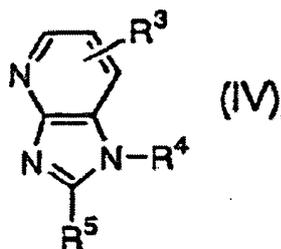
(16) Verbindung wie in einem der vorstehenden Punkte (1) bis (15) beschrieben, welche antibakterielle Wirkung gegen grampositive Bakterien einschließlich MRSA und gramnegative Bakterien zeigt.

(17) Verbindung wie in Punkt (16) vorstehend beschrieben, deren MIC_{50} -Wert gegen MRSA 50 $\mu\text{g/ml}$ oder weniger beträgt.

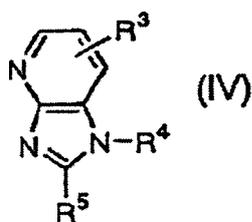
(18) Verfahren zur Herstellung der Verbindung wie in einem der vorstehenden Punkte (1) bis (17) beschrieben, umfassend das Umsetzen einer Verbindung der Formel (V):



wobei R^6 eine Abgangsgruppe ist und die anderen Symbole wie vorstehend definiert sind, eines Esters oder eines Salzes davon mit einer Verbindung der Formel (IV):



wobei jedes Symbol wie vorstehend definiert ist, gefolgt von fakultativem Entfernen der Schutzgruppe.
(19) Verbindung der Formel (IV):



wobei R^3 und R^5 Wasserstoffatome sind und R^4 wie vorstehend definiert ist.

(20) Verbindung wie in Punkt (20) vorstehend beschrieben, wobei R^3 Wasserstoff ist; R^4 $-(CH_2)_3NR^aCH_3$ ist, wobei R^a H oder eine wie vorstehend definierte Amino-Schutzgruppe ist; und R^5 Wasserstoff ist.

(21) Arzneimittel, welches die Verbindung nach einem der vorstehend beschriebenen Punkte (1) bis (17) enthält.

(22) Mittel zur Verwendung als antibakterielles Mittel, das die Verbindung nach einem der vorstehend beschriebenen Punkte (1) bis (17) enthält.

(23) Verwendung der Verbindung nach einem der vorstehend beschriebenen Punkte (1) bis (17) bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als antibakterielles Mittel.

Beste Art und Weise zur Durchführung der Erfindung

[0009] Die hier verwendeten Begriffe werden nachstehend erläutert. Jeder Begriff hat, wenn nicht anders erläutert, an sich oder als Teil eines anderen Begriffs eine allgemeine Bedeutung.

(Definition von R^1)

[0010] Die Schutzgruppe des geschützten Amino ist ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkanoyl (ausgewählt aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl, Pivaroyl und Succinyl), C_3 - C_5 -Alkenoyl (ausgewählt aus Acryloyl, Crotonoyl und Cinnamoyl), C_6 - C_{10} -Arylcarbonyl (ausgewählt aus Benzoyl, Naphthoyl, p-Toluoyl und p-Hydroxybenzoyl), einem Heterocyclcarbonylrest (wobei Heterocycl aus 2-Pyrrolyl, 3-Pyrazoly, 4-Imidazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1H-Tetrazolyl, 2-Furyl, 3-Thienyl, 4-Oxazolyl, 3-Isoxazolyl, 2-Pyrrolidinyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridazinyl ausgewählt ist), C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl (ausgewählt aus Methansulfonyl und Ethansulfonyl), C_6 - C_{10} -Arylsulfonyl (ausgewählt aus Benzolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl und p-Toluolsulfonyl), substituiertem Oxycarbonyl (ausgewählt aus Methoxymethyloxycarbonyl, Acetylmethyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-Methansulfonylethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2-Cyanoethoxycarbonyl, p-Methylphenoxycarbonyl, p-Methoxyphenoxycarbonyl, p-Chlorphenoxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl, p-Methylbenzylloxycarbonyl, p-Methoxybenzylloxycarbonyl, p-Chlorbenzylloxycarbonyl, p-Nitrobenzylloxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl (Boc) und 2-Propenyloxycarbonyl), substituiertem Silyl, ausgewählt aus Trimethylsilyl und tert.-Butyldimethylsilyl, und gegebenen-

falls substituiertem Aralkyl (ausgewählt aus p-Methoxybenzyl (PMB) und Benzhydryl (BH)). Eine oder zwei der Schutzgruppen, vorzugsweise eine, kann an eine Aminogruppe binden. Ein bevorzugter Rest R¹ im Hinblick auf die antibakterielle Wirkung ist Amino.

(Definition von R²)

[0011] C₁-C₆-Alkyl umfasst gerades oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl, und ist vorzugsweise C₁-C₃-Alkyl, stärker bevorzugt Methyl, Ethyl oder n-Propyl.

[0012] Cycloalkyl umfasst C₃-C₇-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

[0013] Wenn das vorstehende C₁-C₆-Alkyl oder Cycloalkyl substituiert ist, sind die Substituenten ausgewählt aus Halogen (ausgewählt aus F, Cl und Br), Hydroxy, Carboxy, Cyano, Amino, Carbamoyloxy, Sulfamoyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (ausgewählt aus Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl), C₁-C₆-Alkylthio (ausgewählt aus Methylthio und Ethylthio), und sind vorzugsweise Halogen, insbesondere F. Die Anzahl des Substituenten ist einer oder mehrere.

[0014] Ein bevorzugter Rest R² umfasst Wasserstoff und gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, wie vorstehend definiert (beispielsweise CH₃, CH₂F, CH₂CH₃ und CH₂CH₂F), und ist stärker bevorzugt C₁-C₆-Alkyl, substituiert mit Halogen (beispielsweise CH₂F). Die Wellenlinie von "-OR²" bedeutet vorzugsweise syn-Isomerie für den 7-Amidobindungsteil.

(Definition von R³)

[0015] Beispiele für Halogen umfassen F, Cl, Br und I.

[0016] Beispiele für C₁-C₆-Alkyl umfassen das vorstehend für R² definierte C₁-C₆-Alkyl, und es ist vorzugsweise Methyl.

[0017] Beispiele für C₁-C₆-Alkoxy umfassen die Oxybindung an C₁-C₆-Alkyl, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, tert.-Butoxy, n-Pentyloxy und n-Hexyloxy.

[0018] Beispiele für C₁-C₆-Alkylthio umfassen die Thiobindung an das C₁-C₆-Alkyl, wie Methylthio, Ethylthio, n-Propoxy, i-Propylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

[0019] Wenn das vorstehende C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkylthio substituiert ist, sind die Substituenten ausgewählt aus Halogen (ausgewählt aus F, Cl und Br), Hydroxy, Carboxy, Cyano, Amino, Carbamoyloxy, Sulfamoyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (ausgewählt aus Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl), und C₁-C₆-Alkylthio (ausgewählt aus Methylthio und Ethylthio).

[0020] Beispiele für den Substituenten von "Amino" umfassen das vorstehend beschriebene C₁-C₆-Alkyl (ausgewählt aus Methyl und Ethyl), und die vorstehend beschriebene Amino-Schutzgruppe, und eine oder zwei der Substituenten können sich auf dem Amino befinden.

[0021] R³ kann sich auf einer der 2- bis 4-Positionen des Pyridiniumrings befinden. R³ ist vorzugsweise Wasserstoff.

(Definition von R⁴)

[0022] C₁-C₆-Alkyl und Cycloalkyl sind die gleichen wie das vorstehend beschriebene C₁-C₆-Alkyl bzw. Cycloalkyl, die für R² definiert sind. Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl bedeutet C₁-C₆-Alkyl, das an das Cycloalkyl bindet, wie Cyclopropylmethyl, 1-Cyclopropylethyl, 3-Cyclopropylpropyl Cyclopentylethyl und 3-Cyclohexylpropyl.

[0023] Beispiele für C₂-C₆-Alkenyl umfassen ein gerades oder verzweigtes C₂-C₆-Alkenyl, wie Vinyl, Aryl, 1-Propenyl, i-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 1-Pentenyl und 2-Hexenyl und Aryl ist bevorzugt.

[0024] C₁-C₆-Alkoxy hat die gleiche Bedeutung wie das vorstehend beschriebene für R³ definierte C₁-C₆-Alk-

oxy.

[0025] Ist jedes der vorstehenden C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy, Cycloalkyl und Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl substituiert, umfassen Beispiele für den Substituenten eine oder mehrere gleiche oder verschiedene Gruppe(n), ausgewählt aus Hydroxy, gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl (wobei der Substituent Methyl, Ethyl, Propyl oder -(CH₂)₃CH(NH₂)CONH₂ ist), Halogen (ausgewählt aus F und Cl), -CO(CH₂)_nCH(NH₂)CONH₂ (n = 1 bis 3), gegebenenfalls substituiertem Amino, wobei der Substituent C₁-C₆-Alkyl (ausgewählt aus Methyl, Ethyl und Propyl), C₂-C₆-Alkenyl, Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl (ausgewählt aus Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl und 2-Hydroxyethyl), Sulfonsäureoxy-(C₁-C₆)-alkyl oder Amino-(C₁-C₆)-alkyl ist, C₁-C₆-Alkoxy (ausgewählt aus Methoxy, Ethoxy und Propoxy), C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (ausgewählt aus Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl) und einem wie oben definierten N-haltigen heterocyclischen Rest.

[0026] Der N-haltige heterocyclische Rest steht für einen aromatischen oder nichtaromatischen heterocyclischen Rest, der mindestens ein oder mehrere N-Atom(e) und gegebenenfalls O- oder S-Atom(e) enthält, ausgewählt aus Azetidiny, Pyrrolidiny, Piperidiny, Imidazolidiny, Pyrazolidiny, Piperazinyl, Thiazolidiny, Oxazolidiny, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolinyl, Oxazolinyl, Imidazolinyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl. Bevorzugt ist ein nicht-aromatischer Rest, beispielsweise ein 4- bis 6-gliedriger gesättigter heterocyclischer Rest, wie Azetidiny (beispielsweise 3-Azetidiny), Pyrrolidiny (beispielsweise 3-Pyrrolidiny), und Piperidiny (beispielsweise 4-Piperidiny).

[0027] Ist der heterocyclische Rest substituiert, umfassen die Substituenten einen oder mehrere der gleichen oder verschiedenen Gruppe(n), ausgewählt aus Halogen (ausgewählt aus F und Cl), Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl (ausgewählt aus Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl und 2-Hydroxyethyl), gegebenenfalls substituiertem Amino (wobei der Substituent C₁-C₆-Alkyl (ausgewählt aus Methyl, Ethyl und Propyl)), ist, gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl (wobei der Substituent aus Methyl und Ethyl ausgewählt ist), C₁-C₆-Alkyl (ausgewählt aus Methyl und Ethyl), C₁-C₆-Alkoxy (ausgewählt aus Methoxy, Ethoxy und Propoxy), Imino-C₁-C₆-alkyl (ausgewählt aus Iminomethyl und 1-Iminoethyl), halogeniertem C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls verestertem Carboxy, Cyano, Nitro, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkoxyalkoxy (ausgewählt aus Methoxymethoxy und Ethoxyethoxy), C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (ausgewählt aus Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl), Acylamino.

[0028] R⁴ ist vorzugsweise ein zwei oder mehrere der gleichen oder verschiedenen Gruppe(n), ausgewählt aus Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertem C₁-C₆-Alkyl (wobei der Substituent vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Amino ist (wobei der Substituent C₁-C₆-Alkyl (beispielsweise Methyl), Hydroxy(C₁-C₆)alkyl (beispielsweise 2-Hydroxyethyl), Sulfonsäureoxy(C₁-C₆)alkyl (beispielsweise 2-Sulfonsäure-oxyethyl) ist, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (beispielsweise tert.-Butoxycarbonyl), Carbamoyl, C₁-C₆-Alkyl-carbamoyl (beispielsweise Methyl-carbamoyl), Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy (beispielsweise Methoxy), die vorstehend beschriebene Aminoschutzgruppe (beispielsweise Boc, PMB)), die N-haltige heterocyclische Gruppe, wie vorstehend definiert, stärker bevorzugt Wasserstoff, -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃NHCH₃, -(CH₂)₃NH(CH₂)₂OH, Azetidiny, Pyrrolidiny oder Piperidiny und am stärksten bevorzugt Wasserstoff, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃NHCH₃ oder -(CH₂)₃NH(CH₂)₂OH.

(Definition von R⁵)

[0029] C₁-C₆-Alkyl- hat an sich oder als Teil von C₁-C₆-Alkylthio die gleiche Bedeutung wie bei der Definition für R². C₁-C₆-Alkoxy hat die gleiche Bedeutung wie für R³ definiert.

[0030] Die fakultativen Substituenten auf dem C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkylthio sind ausgewählt aus Halogen (ausgewählt aus F, Cl und Br), Hydroxy, Carboxy, Cyano, Amino, Carbamoyloxy, Sulfamoyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (ausgewählt aus Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl), C₁-C₆-Alkylthio (ausgewählt aus Methylthio und Ethylthio).

[0031] R⁵ ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom, Methyl, Methylthio und stärker bevorzugt ein Wasserstoffatom.

[0032] R⁴ und R⁵ können zusammengenommen C₂-C₆-Alkylen bilden, bei dem ein oder mehrere fakultative Heteroatome dazwischenliegen. Ist das Heteroatom N, kann es mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein, was dazu führt, dass R⁴ und R⁵ zusammengenommen beispielsweise -(CH₂)₃-N(Me) bilden.

[0033] Die Ester der Verbindung (I) umfassen einen Ester, der am 4-Carboxy-Teil gebildet wird, beispielsweise ein Ester, der sich als Zwischenprodukt oder als metabolischer Ester eignet. Beispiele für den Ester-Rest umfassen beispielsweise gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₆-C₁₀-Aryl, gegebenenfalls substituiertes C₇-C₁₂-Aralkyl, Di(C₆-C₁₀)arylmethyl, Tri(C₆-C₁₀)arylmethyl und substituiertes Silyl.

[0034] Das gegebenenfalls substituierte C₁-C₆-Alkyl umfasst beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl, die jeweils mit Benzyloxy substituiert sein können, C₁-C₄-Alkylsulfonyl (beispielsweise Methansulfonyl), Trimethylsilyl, Halogen (beispielsweise F, Cl und Br), Acetyl, Nitrobenzoyl, Mesylbenzoyl, Phthalimid, Succinoylimid, Benzolsulfonyl, Phenylthio, Di-C₁-C₄-Alkylamino (beispielsweise Dimethylamino), Pyridyl, C₁-C₄-Alkylsulfanyl (beispielsweise Methansulfanyl), Cyano und dergleichen. Ein solches substituiertes Alkyl umfasst beispielsweise Benzyloxymethyl, 2-Methansulfonylethyl 2-Trimethylsilylethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, 2-Iodethyl, Acetylmethyl, p-Nitrobenzoylmethyl, p-Mesylbenzoylmethyl, Phthalimidmethyl, Succinoylimidmethyl, Benzolsulfonylethyl, Phenylthiomethyl und 1-Dimethylaminoethyl. Das vorstehende C₂-C₆-Alkenyl umfasst beispielsweise Vinyl, Aryl, 1-Propenyl, Isopropenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1,1-Dimethylaryl, 3-Methyl und 3-Butenyl. Das vorstehende C₃-C₁₀-Cycloalkyl umfasst beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Norbornyl und Adamantyl. Das vorstehende C₃-C₁₀-Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl umfasst beispielsweise Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl und Cyclohexylmethyl. Das vorstehende C₆-C₁₀-Aryl umfasst beispielsweise Phenyl, α -Naphthyl, β -Naphthyl und Biphenyl, die jeweils mit Nitro, Halogen (beispielsweise F, Cl und Br) oder dergleichen substituiert sein können, und ein solches substituiertes Aryl umfasst beispielsweise p-Nitrophenyl und p-Chlorphenyl. Das vorstehende gegebenenfalls substituierte C₇-C₁₂-Aralkyl umfasst beispielsweise Benzyl, 1-Phenylethyl, 2-Phenylethyl, Phenylpropyl und Naphthylmethyl, die jeweils mit Nitro, C₁-C₄-Alkoxy (beispielsweise Methoxy), C₁-C₄-Alkyl (beispielsweise Methyl, Ethyl), Hydroxy oder dergleichen substituiert sein können. Eine solche substituierte Gruppe ist beispielsweise p-Nitrobenzyl, p-Methoxybenzyl (PMB) oder 3,5-Di-*t*-butyl-4-hydroxybenzyl. Das vorstehende Di(C₆-C₁₀-aryl)methyl umfasst beispielsweise Benzhydryl, das C₆-C₁₀-Arylmethyl umfasst Trityl und das substituierte Silyl umfasst Trimethylsilyl und tert.-Butyldimethylsilyl.

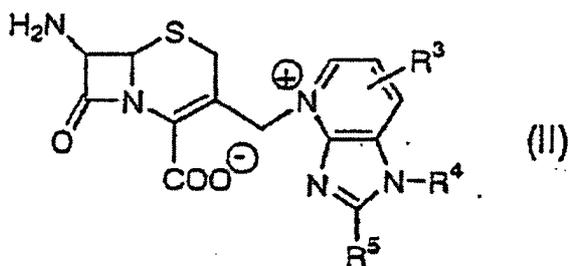
[0035] Beispiele für das pharmazeutisch verträgliche Salz der Verbindung (I) umfassen Salze, die mit anorganischen Basen, Ammoniak, organischen Basen, anorganischen Säuren, organischen Säuren, basischen Aminosäuren, Halogenionen oder dergleichen gebildet werden und innere Salze. Beispiele für die anorganische Base umfassen Alkalimetall (beispielsweise Na und K) und Erdalkalimetall (beispielsweise Mg). Beispiele für die organische Base umfassen Procain, 2-Phenylethylbenzylamin, Dibenzylethylendiamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Polyhydroxyalkylamin und N-Methylglucosamin. Beispiele für die anorganische Säure umfassen Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure. Beispiele für die organische Säure umfassen p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Trifluoressigsäure und Maleinsäure. Beispiele für die basische Aminosäure umfassen Lysin, Arginin, Ornithin und Histidin. Das quartäre Ammoniumkation an der 3-Seitenkette von Verbindung (I) können ein inneres Salz mit der 4-COO⁻-Gruppe als Gegenion bilden. Wenn die Gruppe an der 4-Stellung COOH oder COOR ist, wobei R ein Metallkation oder Ester-Rest ist, wird das quartäre Ammoniumkation mit einem Gegenion kombiniert. Die Verbindung (I) ist im Hinblick auf Kristallinität, Aufbewahrungstabilität, Handhabbarkeit bei der pharmazeutischen Herstellung oder dergleichen vorzugsweise ein anorganisches Salz, stärker bevorzugt ein Salz der Schwefelsäure, und am stärksten bevorzugt Monosulfat.

[0036] Das Solvat der Verbindung (I) ist vorzugsweise Hydrat, beispielsweise 0,5 bis 10-Hydrat, und stärker bevorzugt 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Hydrat. Besonders bevorzugt ist ein kristallines Monosulfat-4- bis 8-Hydrat. Die Verbindung (I) kann ein Solvat sein, das mit *i*-Propanol, Ethanol, Trifluoressigsäure oder dergleichen gebildet wird.

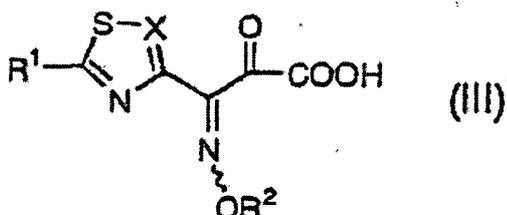
[0037] Die Verbindung (I) ist vorzugsweise eine Verbindung, die in einem der vorstehenden Punkte (11) bis (18) beschrieben ist, vorzugsweise eine Verbindung (I), wobei X gleich N ist; R¹ Amino ist; R² -CH₂F ist; R³ Wasserstoff ist; R⁴ -(CH₂)₃NHCH₃; R⁵ Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet, oder ein Salz davon, beispielsweise Monosulfat. Von den Sulfaten sind im Hinblick auf ihre Stabilität für die pharmazeutische Zubereitung oder dergleichen Kristalle gegenüber Nicht-Kristallen bevorzugt, und stärker bevorzugt sind kristalline Hydrate, wie 4- bis 7- oder 8-Hydrat von Monosulfat, beispielsweise das 4- oder 5-Hydrat. Diese Kristalle sind durch spezifische Haupt-Peaks der Pulver-Röntgen-Diffraktometrie gekennzeichnet.

[0038] Verfahren zur Herstellung der Verbindung (I) sind nachstehend aufgeführt.

[0039] Die Verbindung (I) kann hergestellt werden durch Umsetzen einer 7-Amino-Verbindung der Formel (II):



wobei jedes Symbol die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert hat, eines Esters oder Salzes davon (die jeweils nachstehend als Verbindung (II) bezeichnet werden) mit einer Carbonsäure der Formel (III)



wobei jedes Symbol die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert hat, oder einem reaktiven Derivat davon (die jeweils nachstehend als Verbindung (III) bezeichnet werden).

[0040] Beispiele für den Ester oder das Salz der Verbindung (II) umfassen die gleichen, wie sie für Verbindung (I) aufgeführt sind.

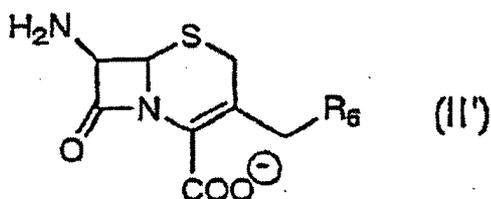
[0041] Beispiele für das reaktive Derivat der Verbindung (III) umfassen Salze einer anorganischen Base, Salze einer organischen Base, Säurehalogenide, Säureazide, Säureanhydride, gemischte Säureanhydride, aktives Amid, aktiven Ester, aktiven Thioester. Die anorganische Base umfasst Alkalimetalle (beispielsweise Na und K) und Erdalkalimetalle (beispielsweise Ca und Mg). Die organische Base umfasst Trimethylamin, Triethylamin, tert.-Butyldimethylamin, Dibenzylmethylamin und Benzyl dimethylamin; das Säurehalogenid umfasst Säurechlorid und Säurebromid; das gemischte Säureanhydrid umfasst gemischtes Monoalkylcarbonsäureanhydrid, gemischtes aliphatisches Carbonsäureanhydrid, aromatisches Carbonsäureanhydrid, organisches Sulfonsäureanhydrid, das aktive Amid umfasst Amid, hergestellt mit einer heterocyclischen Verbindung, die beispielsweise ein N-Atom enthält. Beispiele für den aktiven Ester umfassen organische Phosphatester (beispielsweise Diethoxyphosphatester und Diphenoxyphosphatester), p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Cyanomethylester, und der aktive Thioester umfasst Ester, hergestellt mit einer aromatischen heterozyklischen Thioverbindung (beispielsweise 2-Pyridylthioester).

[0042] Die vorstehende Umsetzung kann nötigenfalls mit einem geeigneten Kondensationsmittel durchgeführt werden. Beispiele für das Kondensationsmittel umfassen N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-thiocarbonyldiimidazol, N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin, Phosphoroxchlorid, Alkoxyacetylen, 2-Chlorpyridiniummethyliod, und 2-Fluorpyridiniummethyliod.

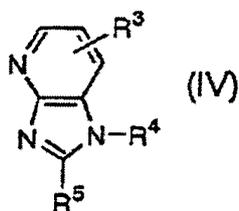
[0043] Beispiele für die in der Umsetzung eingesetzten Lösungsmittel umfassen Ether (beispielsweise Dioxan, THF, Diethylether, tert.-Butylmethylether und Diisopropylether), Ester (beispielsweise Ethylformiat, Essigsäureethylester und n-Butylacetat), halogenierte Kohlenwasserstoffe (beispielsweise Dichlormethan, Chloroform, und Tetrachlorkohlenstoff), Kohlenwasserstoffe (beispielsweise n-Hexan, Benzol, und Toluol), Amide (beispielsweise Formamid, N,N-Dimethylformamid (DMF), N,N-Dimethylacetoamid und N-Methylpyrrolidon), Ketone (beispielsweise Aceton und Methylethylketon), Nitrile (beispielsweise MeCN und Propionitril), Dimethylsulfoxid und Wasser.

[0044] Die Menge an Verbindung (III) beträgt gewöhnlich etwa 1 bis 5 Mol, vorzugsweise etwa 1 bis 2 Mol pro 1 mol Verbindung (II). Die Umsetzung kann bei etwa -80 bis 80°C, vorzugsweise etwa -40 bis 50°C durchgeführt werden.

[0045] Die Verbindung (II) wird beispielsweise hergestellt durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (I):



wobei R^6 eine Abgangsgruppe ist (beispielsweise Hydroxy, Halogen (beispielsweise Cl, Br, I), Carbamoyloxy, substituiertes Carbamoyloxy und Acyloxy) ein Ester oder Salz davon (nachstehend als Verbindung (II') bezeichnet) mit einer Imidazo[4,5-b]pyridin-Verbindung der Formel (IV):

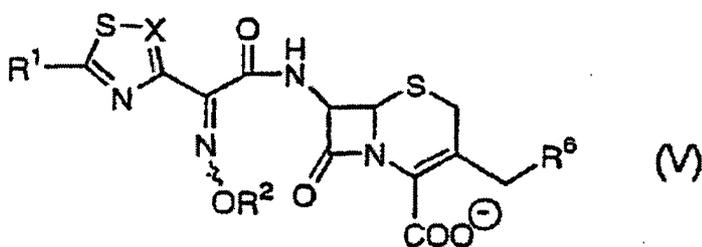


wobei jedes Symbol die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert hat, oder einem Salz davon (nachstehend als Verbindung (IV) bezeichnet).

[0046] Die Verbindung (II') kann gemäß den Dokumenten (beispielsweise JP(A) 60-231684 und JP(A) 62-149682) hergestellt werden. Beispiele für Acyloxy in R^6 umfassen Acetoxy, Chloracetoxy, Propionyloxy, Butylyloxy, Pivaloyloxy und 3-Oxobutylyloxy. Beispiele für das vorstehend substituierte Carbamoyloxy umfassen Methylcarbamoyloxy und N,N-Dimethylcarbamoyloxy. Beispiele für das Salz der Verbindung (IV) umfassen anorganische Säureadditionssalze (beispielsweise Hydrochlorid, Hydrobromat, Sulfat, Nitrat und Phosphat) und organische Säureadditionssalze (beispielsweise Formiat, Acetat, Trifluoracetat, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat).

(Verfahren 2)

[0047] Die Verbindung (I) wird hergestellt durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (V):



wobei jedes Symbol die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert hat, eines Esters oder Salzes davon (nachstehend als Verbindung (V) bezeichnet) mit der vorstehend beschriebenen Verbindung (IV).

[0048] Beispiele für Salze oder Ester der Verbindung ((V) sind die Gleichen wie diejenigen für Verbindung (I).

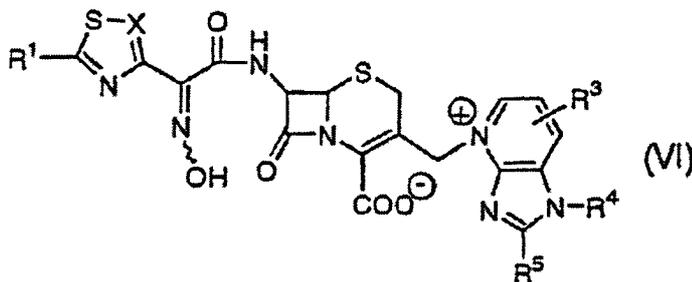
[0049] Beispiele für die in der Reaktion verwendeten Lösungsmittel sind die Gleichen wie diejenigen, die in dem vorstehend beschriebenen Verfahren (1) verwendet werden. Zudem kann die Verbindung (IV) auch als Lösungsmittel verwendet werden.

[0050] Die Menge der Verbindung (IV) ist gewöhnlich etwa 1 bis 5 Äq.-Mol, vorzugsweise etwa 1 bis 3 Äq.-Mol pro Verbindung (V). Die Reaktion wird gewöhnlich bei etwa 0 bis 100°C, vorzugsweise etwa 10 bis 80°C innerhalb von mehreren Minuten bis mehreren Stunden durchgeführt.

[0051] Bei dem Verfahren kann ein Reaktionsvermittler zugefügt werden, wie Iodide (beispielsweise NaI und KI) und Thiocyanat (beispielsweise Natriumthiocyanat und Kaliumthiocyanat). Wenn R^6 Hydroxy ist, kann die Umsetzung in Gegenwart von verschiedenen Phosphorverbindungen gemäß JP(A) Kokai S58-43979 erfolgen.

(Verfahren 3)

[0052] Die Verbindung (I), vorausgesetzt, dass R^2 nicht Wasserstoff ist, kann erhalten werden durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (VI):



wobei jedes Symbol die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert hat, eines Esters oder Salzes davon (nachstehend als Verbindung (VI) bezeichnet) mit einer Verbindung der Formel: R^2OH , wobei R^2 die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert hat oder eines reaktiven Derivates davon. Das reaktive Derivat von R^2OH umfasst eine Verbindung der Formel: R^2Z , wobei Z eine Abgangsgruppe, wie Halogen, Methansulfonyloxy und Benzolsulfonyloxy ist.

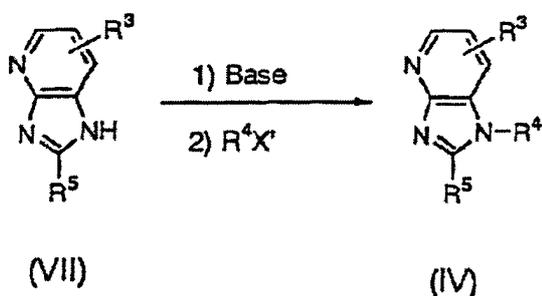
(3-1) Umsetzung mittels R^2OH

[0053] Die Verbindung (VI) und R^2OH werden in Gegenwart eines geeigneten Dehydratisierungsmittels umgesetzt. Beispiele für das Dehydratisierungsmittel umfassen Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Dialkylazodicarboxylat/Phosphin und N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid. Das Reaktionssolvat umfasst beispielsweise die vorstehend beschriebenen Ether und Kohlenwasserstoffe. Die Menge der Verbindung R^2OH ist gewöhnlich etwa 1 bis 1,5 Mol pro 1 Mol Verbindung (VI). Die Reaktionstemperatur beträgt gewöhnlich etwa 0 bis $50^\circ C$.

(3-2) Umsetzung mittels R^2Z

[0054] R^2Z und Verbindung (VI) werden nötigenfalls in der Gegenwart einer Base umgesetzt. Die Reaktionsolvate umfassen beispielsweise die vorstehend beschriebenen Ether, Ester, halogenierten Kohlenwasserstoffe, Kohlenwasserstoffe, Amide, Ketone, Nitrile, Alkohole und Wasser. Die Base umfasst beispielsweise Alkalimetallsalz (beispielsweise Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_2CO_3), Alkalimetallhydroxid (beispielsweise $NaOH$, KOH). Die Menge von R^2Z beträgt gewöhnlich etwa 1 bis 5 Mol pro 1 Mol Verbindung (VI). Die Reaktionstemperatur beträgt etwa -30 bis $100^\circ C$, vorzugsweise etwa 0 bis $80^\circ C$. Die vorstehend beschriebene Verbindung (IV) ist bekannt oder neu. Selbst wenn die Verbindung (IV) neu ist, kann sie leicht durch Reaktionen synthetisiert werden, die dem Fachmann bekannt sind. Ein beispielhaftes Verfahren ist nachstehend gezeigt.

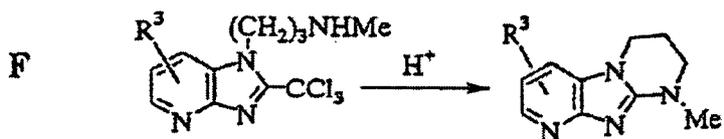
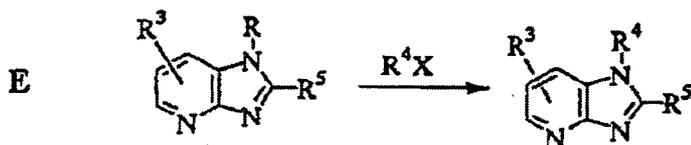
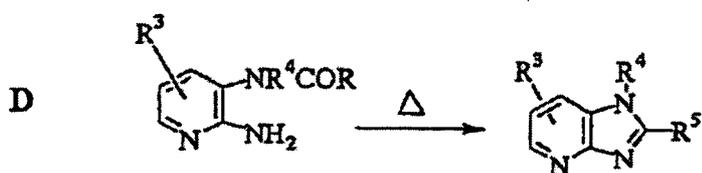
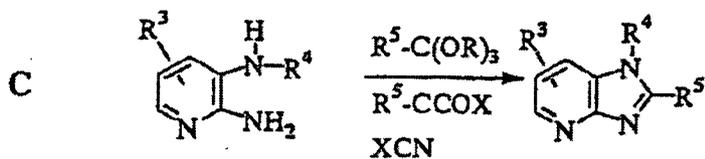
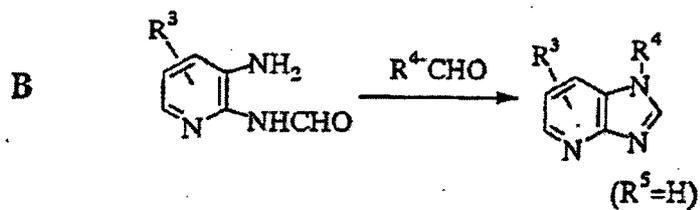
(Verfahren A)



[0055] Die Verbindung (IV) kann hergestellt werden durch Umsetzen von Verbindung (VII) mit R^4X' (R^4 hat die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert, vorausgesetzt, dass R^4 nicht H ist. X' ist eine Abgangsgruppe (beispielsweise Iod und Methansulfonyloxy)) in Gegenwart einer Base (beispielsweise $NaOH$ und $CsCO_3$). Die Umsetzung kann ebenfalls unter Mitsunobu-Reaktionsbedingung erfolgen: R^4OH /Dialkylazodicarboxylat/Phosphin. Die Reaktionssolvate umfassen beispielsweise die vorstehend beschriebenen Ether und Amide. Die Reaktionstemperatur beträgt etwa -20 bis $150^\circ C$, vorzugsweise 0 bis $50^\circ C$.

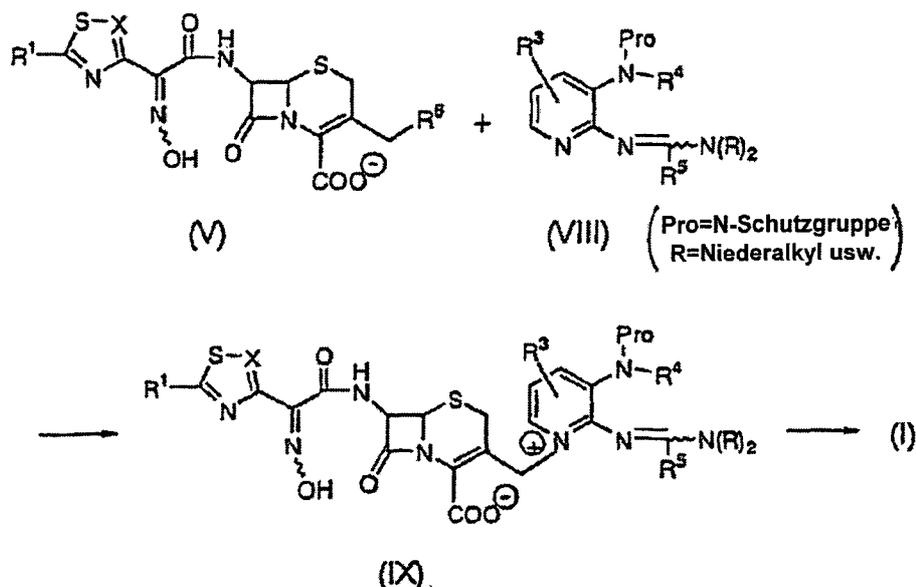
[0056] Die erhaltene Verbindung (IV) kann weiter in andere Verbindungen chemisch modifiziert werden. Die

anderen Verfahren B bis F sind nachstehend gezeigt.



(X=Halogen, R=organischer Rest)

(Verfahren 4)



(wobei jedes Symbol die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert hat).

[0057] Die Verbindung (V) und das Pridin-Derivat (VIII) werden umgesetzt, so dass die Verbindung (IX) (Schritt 1) erhalten wird, die dann an dem 3-Seitenkettenabschnitt (Schritt 2) zyklisiert wird, so dass Verbindung (I) erhalten wird (siehe Bezugsbeispiele 31 bis 33 und Beispiele 29 bis 32).

[0058] Die Umsetzung von Schritt 1 kann gemäß dem vorstehenden Verfahren 2 durchgeführt werden. Die 4-Carboxygruppe von Verbindung (IX) kann geschützt werden, wenn N⁺ der 3-Seitenkette mit einem Gegenion kombiniert wird. Die Zyklisierung von Schritt 2 erfolgt vorzugsweise in der Gegenwart einer Säure. Beispiele für die Säure umfassen anorganische Säuren (beispielsweise HCl, H₂SO₄, H₂PO₃, HNO₃), Toluolsulfonat und Methansulfonat) und organische Säuren (beispielsweise HCO₂H und CH₃CO₂H). Bevorzugt ist H₂SO₄ aus Gründen der Ausbeute, Handhabung oder dergleichen. Die Temperatur der Säurebehandlungsreaktion beträgt etwa -20 bis etwa 100°C, vorzugsweise etwa 0 bis etwa 30°C, und die Reaktionsdauer ist mehrere Minuten bis mehrere Stunden. Die Reaktionssolvate umfassen Essigsäure, Essigsäureethylester, Acetonitril, Aceton, Dimethylformamid (DMF) und Tetrahydrofuran (THF). Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Zyklisierung von Schritt 2 kann die Amino-Schutzgruppe (beispielsweise PMB und Boc) oder 4-Carboxy-Schutzgruppe (beispielsweise PMB) der Verbindung (IX) entfernt werden.

[0059] Vor jeder der vorstehenden Umsetzungen kann eine funktionelle Gruppe, wie Amino, Imino, Hydroxy und Carboxy durch Verfahren geschützt werden, das dem Fachmann bekannt ist, und nach der Umsetzung kann die Schutzgruppe nötigenfalls entfernt werden.

[0060] Die Verbindung (I) zeigt ein breites antibakterielles Spektrum, und so kann es zur Vorbeugung oder Behandlung von Säugetieren (beispielsweise Menschen) für verschiedene Erkrankungen, die durch pathogene Mikroorganismen verursacht werden, wie Atemwegsinfektion und Urogenital-Infektion, verwendet werden. Die Eigenschaften von Verbindung (I) umfassen die folgenden Punkte:

- (1) hervorragende Aktivität gegen gramnegative Bakterien
- (2) hervorragende Aktivität gegen grampositive Bakterien
- (3) hervorragende Aktivität gegen Methicillin-resistente S. aureus (MRSA)
- (4) hervorragende Aktivität gegen Pseudomonas
- (5) hervorragende In-vivo-Dynamik: hohe Blutmedikamenten-Konzentration, Langzeitwirkung, und gute Gewebetransplantation; Verbindung (I) wird wahrscheinlich nicht metabolisiert, somit ist die Harngewinnung des Nicht-Metaboliten hoch.
- (6) hervorragende Wasserlöslichkeit und Sicherheit.

[0061] Die Verbindung (I) kann oral oder parenteral in Form von Injektion, Kapsel, Granulat oder dergleichen verabreicht werden, und eine bevorzugte Form ist die Injektion. Die tägliche Dosis kann gewöhnlich in dem Bereich von etwa 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis 50 mg/kg variiert werden, die nötigenfalls in

zwei bis vier Gaben verabreicht wird. Die für Injektionen verwendeten pharmazeutisch verträglichen Träger umfassen beispielsweise destilliertes Wasser, physiologische Kochsalzlösung und Mittel zur Einstellung des pH-Werts, wie Basen. Zur Herstellung von Kapseln, Granulaten und Tabletten können andere pharmazeutisch verträgliche Träger verwendet werden, wie Exzipienten (beispielsweise Stärke, Lactose, Saccharose, Calciumcarbonat, Calciumphosphat), Bindemittel (beispielsweise Stärke, Gummi arabicum, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, kristalline Cellulose), und Gleitmittel (wie beispielsweise Magnesiumstearat, Talk).

[0062] Die Beispiele sind nachstehend gezeigt.

(Abkürzung)

HP-20 = HP-20SS (Daiya Ionenaustauschharz, Mitsubishi Kagaku);

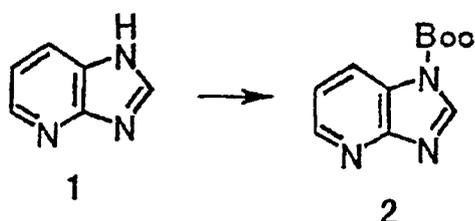
Me = Methyl; Et = Ethyl; i-Pr = Isopropyl; t-Bu = tert.-Butyl

MeOH = Methanol; EtOH = Ethanol; i-PrOH = Isopropanol; AcOH = Essigsäure;

AcOEt = Essigsäureethylester; Et₂O = Diethylether; MeCN = Acetonitril; MeNO₂ = Nitromethan; DMF = Dimethylformamid; THF = Tetrahydrofuran; Boc = t-Butoxycarbonyl;

PMB = p-Methoxybenzyl; BH = Benzhydryl; Me = Methansulfonyl

Bezugsbeispiel 1



[0063] Zu einer Lösung von Verbindung 1 (Aldrich, 1775 mg, 6,5 mmol) in 8 ml DMF wurde Di-tert-butylidicarbonyl (nachstehend als "(Boc)₂O" bezeichnet) (1,65 ml, 1,1 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der erhaltene ölige Rückstand wurde mit dem Silicagel-Chromatographen gereinigt, so dass Verbindung 2 (1,16 g, 81%) erhalten wurde.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,71 (9H, s), 7,32 (1H, dd, J = 4,8, 8,1 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 1,8, 8,1 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 1,8, 4,8 Hz), 8,66 (1H, s).

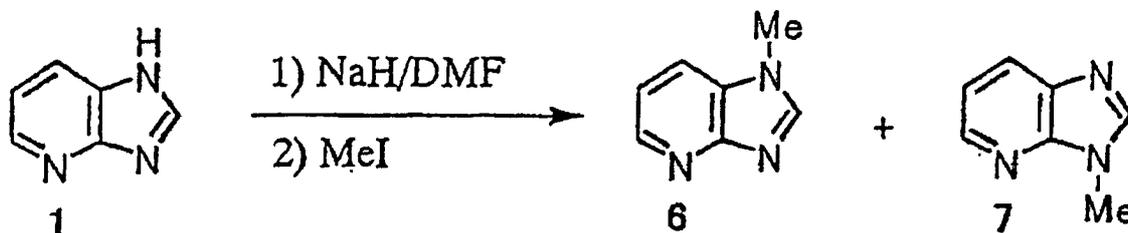
IR (Nujol) cm⁻¹: 3136, 2979, 2853, 1761, 1744, 1606, 1577, 1531, 1506, 1403, 1370, 1156, 781

Elementaranalyse als C₁₁H₁₃N₃O₂·0,1H₂O

berechn: C, 59,77; H, 6,02; N, 19,01

gefunden: C, 59,55; H, 6,03; N, 19,35 (%)

Bezugsbeispiel 2



[0064] Zu einer Lösung von Verbindung 1 (Aldrich, 920 mg, 7,72 mmol) in 45 ml THF wurde 60% NaH (340 mg, 1,1 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 1 Std. bei Raumtemperatur bis 45°C gerührt, dann wurde MeI (0,53 ml, 1,1 Äq.) unter Kühlen mit Eis bei Raumtemperatur gegeben, und das resultierende Gemisch wurde über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft, und Wasser und AcOE wurden dazu gegeben, dann wurde die Wasserschicht einer Reinigung mittels HP-20-Chromatographie unterworfen, so dass Verbindung 6 (728 mg, 70,8%) und dann Verbindung 7 (125 mg, 12%) erhalten wurden.

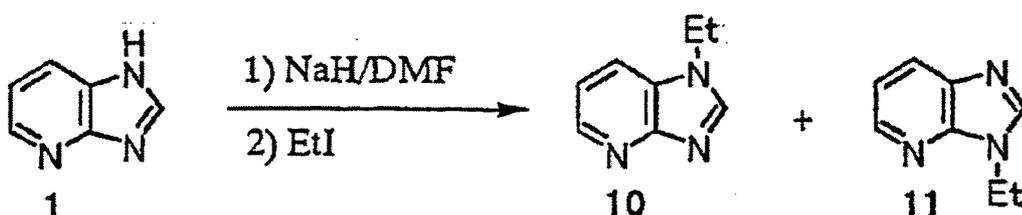
(Verbindung 6)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,87 (3H, s), 7,23 (1H, dd, $J = 5,1, 8,1$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz), 8,11 (1H, s), 8,50 (1H, dd, $J = 1,5, 5,1$ Hz),
 Elementaranalyse als $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$
 berechn.: C, 61,08; H, 5,49; N, 30,53
 gefunden: C, 61,25; H, 5,38; N, 30,53 (%)

(Verbindung 7)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,94 (3H, s), 7,25 (1H, dd, $J = 4,8, 8,1$ Hz), 8,04 (1H, s), 8,08 (1H, dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz), 8,43 (1H, dd, $J = 1,5, 4,8$ Hz),
 Elementaranalyse als $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3 \cdot 0,15 \text{H}_2\text{O}$
 berechn.: C, 61,89; H, 5,42; N, 30,93
 gefunden: C, 61,72; H, 5,54; N, 30,79 (%)

Bezugsbeispiel 3



[0065] Zu einer Lösung von Verbindung 1 (Aldrich, 2,38 g, 20 mmol) in 100 ml THF wurde 60% NaH (880 mg, 1,1 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 1,5 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde EtI (1,8 ml, 1,05 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 3 Tage bei 4°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und unter reduziertem Druck eingedunstet, dann wurde Wasser und AcOEt dazu gegeben. Die getrennte Wasserschicht wurde mittels HP-20-Chromatographie gereinigt, so dass Verbindung 10 (2,14 g, 72,7%) und Verbindung 11 erhalten wurden.

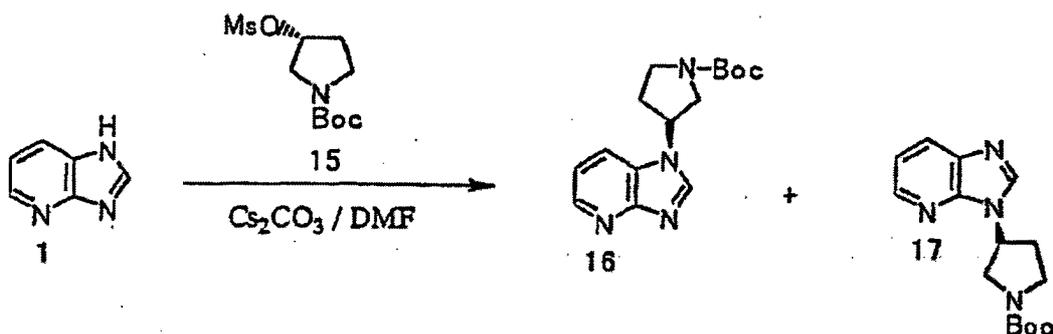
(Verbindung 10)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,57 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 4,27 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 5,1, 8,1$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz), 8,16 (1H, s), 8,58 (1H, dd, $J = 1,5, 5,1$ Hz),
 IR (Film) cm^{-1} : 3399, 3084, 3052, 2981, 1650, 1610, 1494, 1415, 1379, 1293, 1222, 783.
 Elementaranalyse als $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3 \cdot 1,9 \text{H}_2\text{O}$
 berechn.: C, 52,97; H, 7,11; N, 23,16
 gefunden: C, 53,12; H, 7,16; N, 23,18 (%)

(Verbindung 11)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,59 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 4,38 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 5,1, 8,1$ Hz), 8,06–8,09 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,42 (1H, dd, $J = 1,5, 5,1$ Hz),

Bezugsbeispiel 4



[0066] Zu einer Lösung von Verbindung 1 (Aldrich, 3,3 g, 27,7 mmol) in 28 ml DMF wurde Verbindung 15 (9 g, 1 Äq.) und Caesiumcarbonat (13,5 g, 1,5 Äq.) gegeben, und das Gemisch wurde 2 Std. bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und mit Salzlösung (AcOEt extrahiert, dann wurde die organische Schicht gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Silicagelchromatographie (CHCl₃/MeOH = 9:1–4:1) gereinigt, so dass Verbindung 17 (2,47 g, 30%) in dem nicht-polaren Destillat und Verbindung 16 (1,1 g, 13,7%) in dem polaren Destillat erhalten wurden.

(Verbindung 16)

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1,39–1,43 (9H, m), 2,43–2,47 (2H, m), 3,52–3,60 (2H, m), 3,83–3,89 (1H, m), 5,20 (1H, brs), 7,30 (1H, dd, J = 4,8, 8,1 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 1,5, 8,1 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 1,5, 4,8 Hz), 8,55 (1H, brs).
IR (Nujol) cm⁻¹: 3101, 1696, 1672, 1604, 1294, 1249, 1167, 1132, 788, 775.

Elementaranalyse als C₁₅H₂₀N₄O₂

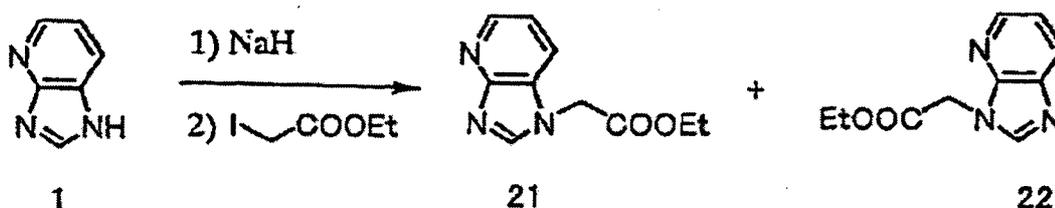
berechn.: C, 62,48; H, 6,99; N, 19,43

gefunden: C, 62,18; H, 6,90; N, 19,32 (%)

(Verbindung 17)

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1,41–1,44 (9H, m), 2,5 (2H, brs), 3,31–3,88 (4H, m), 5,26 (1H, brs), 7,33 (1H, dd, J = 4,8, 8,1 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 1,5, 8,1 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 1,5, 3,6 Hz), 8,52 (1H, brs).
IR (Nujol) cm⁻¹: 3110, 1670, 1596, 1577, 1243, 1168, 1114, 773

Bezugsbeispiel 5



[0067] Zu einer Lösung von Verbindung 1 (5,11 g, 42,89 mmol) in 220 ml THF wurde 60% NaH (1,89 g, 1,1 Äq.) unter Kühlen mit Eis in einer N₂-Atmosphäre zugegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -20°C gekühlt, und Ethyliodessigacetat (5,33 ml, 1,05 Äq) wurde dazu gegeben, und das Gemisch wurde dann 1 Std. unter Kühlen mit Eis gerührt. Das THF in dem Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft, wozu AcOEt gegeben wurde, und das Gemisch wurde mit gesättigter Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde isoliert, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter reduziertem Druck eingeeengt, und mittels Silicagelchromatographen gereinigt. AcOEt eluierte die Verbindung 22 (2,31 g, Ausbeute 26%), 7% MeOH/AcOEt eluierte dann die Verbindung 21 (4,67 g, 53%).

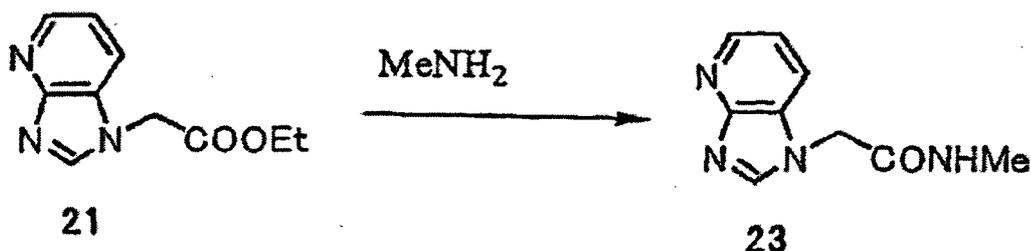
(Verbindung 21)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,27 (2H, q, J = 7, Hz), 5,10 (2H, s), 7,28 (1H, dd, J = 8,0, 4,8 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 4,8, 1,4 Hz), 8,51 (1H, s).
IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1755, 1499, 1420, 1365, 1295

(Verbindung 22)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,27 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,08 (2H, s), 7,27 (1H, dd, J = 8,0, 4,8 Hz), 8,1 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 8,14 (1H, s), 8,40 (1H, dd, J = 4,8, 1,4 Hz).
IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1749, 1500, 1415

Bezugsbeispiel 6

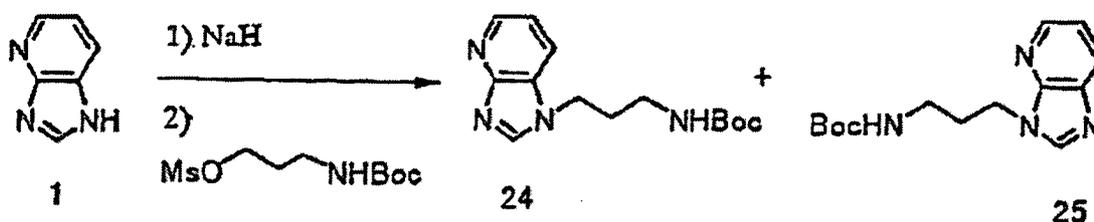


[0068] Zu einer Lösung von Verbindung 21 (1,03 g, 5 mmol) in 5 ml MeOH wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 30% Methylamin in 5 ml MeOH zugegeben, und das Gemisch wurde 10 min bei der gleichen Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingengt, so dass Verbindung 23 (0,95 g, 100%, gelber Kristall) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,79 (3H, d, $J = 4,5$ Hz), 4,88 (2H, s), 7,25 (1H, dd, $J = 8,4, 4,9$ Hz), 7,75 (1H, brs), 7,82 (1H, dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1670, 1585

Bezugsbeispiel 7



[0069] Zu einer Lösung von Verbindung 1 (1,85 g, 15,5 mmol) in DMF (15 ml) wurde 60% NaH (0,68 g, 1,1 Äq.) in einer N_2 -Atmosphäre unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde eine Lösung von Mesylat (4,34 g, 1,1 Äq.) in DMF (9 ml) gegeben, und das Gemisch wurde 20 Std. bei 35°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingengt, dann wurde der Rückstand mit einem Silicagelchromatographen gereinigt, so dass Verbindung 25 (2,54 g, 59%) aus der AcOEt-Elution bzw. Verbindung 24 (1,14 g, 27%) aus der 7% MeOH/AcOEt-Elution erhalten wurden.

(Verbindung 24)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 145 (9H, s), 2,11 (2H, m), 3,20 (2H, m), 4,27 (2H, t, $J = 10,5$ Hz), 4,79 (1H, brs), 7,25 (1H, dd, $J = 11,7, 7,2$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 11,7, 1,5$ Hz), 8,21 (1H, s), 8,59 (1H, dd, $J = 7,2, 1,5$ Hz)

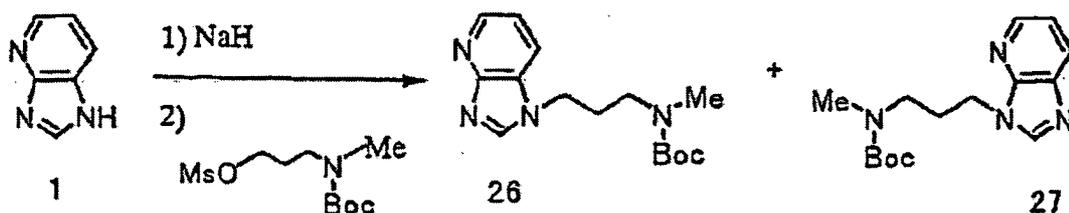
IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1700, 1490, 1160

(Verbindung 25)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,10 (2H, m), 3,12 (2H, m), 4,40 (2H, t, $J = 10,2$ Hz), 5,30 (1H, brs), 7,27 (1H, dd, $J = 9,9, 7,2$ Hz), 8,10 (1H, dd, $J = 9,9$ Hz, 1,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,42 (1H, dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz)

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1700, 1495, 1160

Bezugsbeispiel 8



[0070] Zu einer Lösung von Verbindung 1 (4,15 g, 34,84 mmol) in DMF (35 ml), wurde 60% NaH (1,53 g, 1,1 Äq.) unter Kühlen mit Eis in einer N_2 -Atmosphäre unter Rühren gegeben, und das Gemisch wurde weitere 15

min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde eine Lösung des Mesylates (10,26 g, 1,1 Äq) in 20 ml DMF gegeben, und das Gemisch wurde 1,5 Std. bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, dann wurde der Rückstand mit einem Silicagelgelchromatographen gereinigt, so dass Verbindung 27 (5,94 g, 59%) aus der AcOEt-Elution und Verbindung 26 (2,90 g, 29%) aus der 6% MeOH/AcOEt-Elution erhalten wurde.

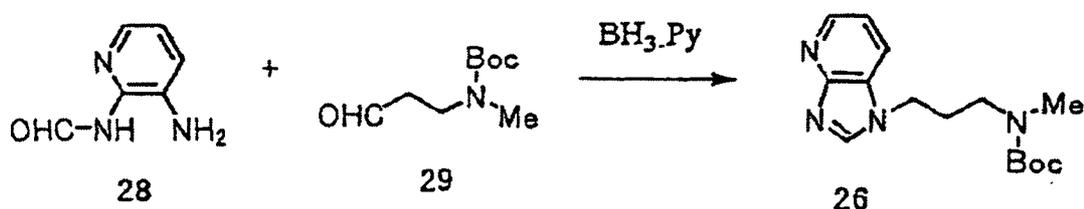
(Verbindung 26)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 2,12 (2H, m), 2,85 (3H, s), 3,32 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,22 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 8,2, 4,8$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz), 8,20 (1H, s), 8,60 (1H, dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz)
 $\text{IR}(\text{CHCl}_3)$ cm^{-1} : 1670, 1480, 1465, 1400, 1380, 1350

(Verbindung 27)

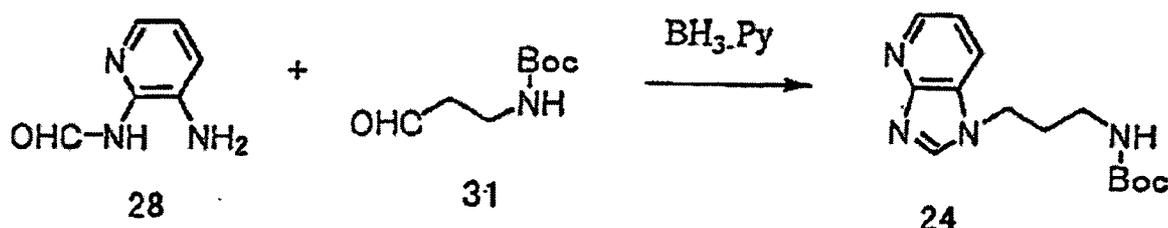
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 2,18 (2H, m), 2,85 (3H, s), 3,30 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,32 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 8,1, 4,8$ Hz), 8,08 (1H, dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz), 8,15 (1H, s), 8,40 (1H, dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz)
 $\text{IR}(\text{CHCl}_3)$ cm^{-1} : 1681, 1500, 1410, 1395, 1369

Bezugsbeispiel 9



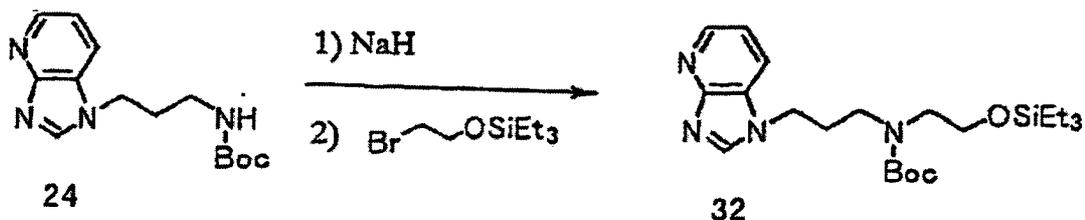
[0071] Zu einer Suspension von Verbindung 28 (5,76 g, 42 mmol) und Verbindung 29 (8,22 g, 1 Äq.) in 40 ml Methylenchlorid wurde unter Rühren ein eisgekühltes Gemisch aus 20 ml Methylenchlorid und 60 ml AcOH bei -10°C gegeben, wozu ein Boran-Pyridin-Komplex (4,44 ml, 1 Äq.) gegeben wurde, und das Gemisch wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Schicht wurde getrennt, mit einer gesättigten Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit einem Silicagelchromatographen mittels 10% MeOH/AcOEt gereinigt, so dass Verbindung 26 (11,25 g, 92%) erhalten wurde. Die physikalischen Daten waren identisch zu denen aus Bezugsbeispiel 8.

Bezugsbeispiel 10



[0072] Zu einer Suspension von Verbindung 28 (8,8 g, 64,16 mmol) und Verbindung 31 (12,5 g, 1,1 Äq.) in 120 ml CH_2Cl_2 wurde nacheinander 91 ml AcOH und ein Boran-Pyridin-Komplex unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 1 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu einer eisgekühlten Lösung (91 ml) 28% Ammoniak-Wasser und AcOEt gegeben. Die organische Schicht wurde getrennt, mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit einem Silicagelchromatographen mittels 10% MeOH/AcOEt gereinigt, so dass Verbindung 24 (14,28 g, 80,5%) erhalten wird. Die physikalischen Daten waren identisch zu denen des Bezugsbeispiels 7.

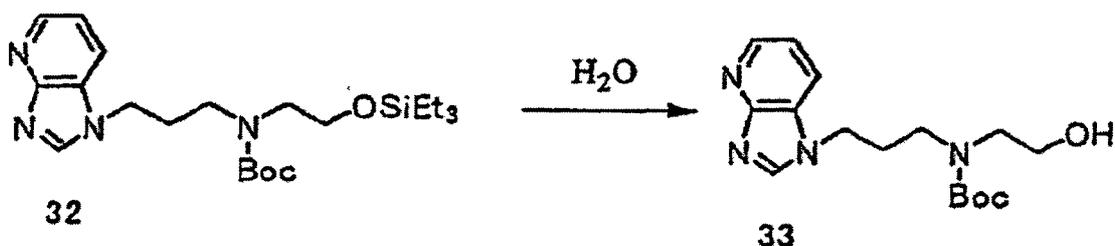
Bezugsbeispiel 11



[0073] Zu einer Lösung von Verbindung 24 (1,14 g, 4,13 mmol) in DMF (6 ml) wurde in N₂-Atmosphäre 60% NaH (0,25 g, 1,5 Äq.) gegeben, und das Gemisch wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde eine Lösung der Bromverbindung (1,48 g, 1,5 Äq.) in DMF (2 ml) gegeben, und das Gemisch wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann wurden 60% NaH (0,17 g, 1 Äq.), und die gleiche Bromverbindung (0,99 g, 1 Äq.) wurde unter Rühren für 2 Std. dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in ein Gemisch aus Eiswasser und AcOEt gegossen. Die organische Schicht wurde getrennt, nacheinander mit Wasser und einer gesättigten Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit einem Silicagelchromatographen (5% MeOH/AcOEt) gereinigt, so dass Verbindung 32 (1,26 g, 70%) erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,57 (9H, q, J = 7,8 Hz), 0,93 (6H, t, J = 7,8 Hz), 1,46 (9H, s), 2,15 (2H, m), 3,25 (2H, brs), 3,38 (2H, brs), 3,68 (2H, m), 4,21 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 7,8, 4,5 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,30 (1H, s), 8,59 (1H, dd, J = 4,5, 1,2 Hz)

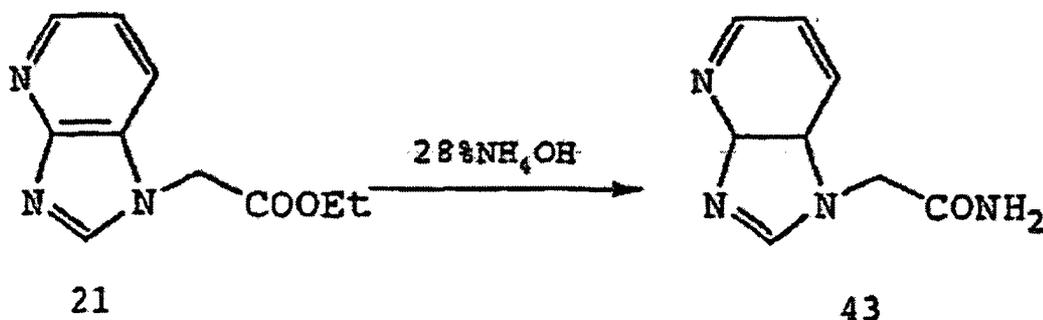
Bezugsbeispiel 12



[0074] Die Verbindung 32 (1,26 g, 2,9 mmol) wurde mit 6 ml THF, 3 ml AcOH und 6 ml Wasser gemischt, und das Gemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in Eiswasser/AcOEt gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, wurde dann mit Na₂CO₃ zum Aussalzen auf pH-Wert 8 eingestellt, und mit AcOEt extrahiert. Die organische Schicht wurde getrennt, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt, so dass Verbindung 33 (0,93 g, 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 2,18 (2H, m), 3,38 (4H, m), 3,78 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,23 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,1, 3,9 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 8,17 (1H, s), 8,55 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 1,2 Hz)
IR (Nujol) cm⁻¹: 3160, 1690, 1420, 1050

Bezugsbeispiel 13

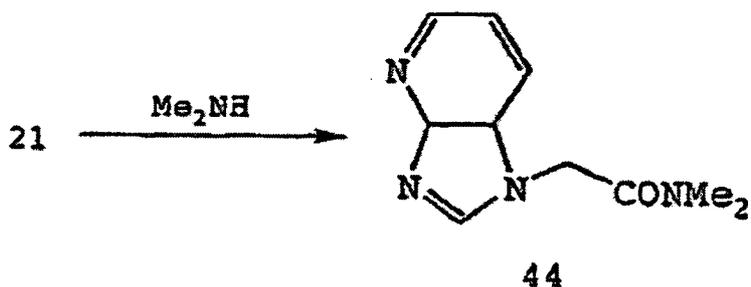


[0075] Zu einer Lösung von Verbindung 21 (3,47 g, 16,7 mmol) aus Bezugsbeispiel 5 in 20 ml EtOH wurde 20 ml 28% Ammoniakwasser bei Raumtemperatur unter Rühren gegeben, und das Gemisch wurde für 30 min weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde mit HP-20SS gereinigt, so dass Verbindung 43 erhalten wurde (1,41 g, Ausbeute 48%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4,96 (2H, s), 7,27 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 4,8 Hz), 7,37 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,92 (1H, dd,

J = 8,2 Hz, 1,6 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 1,6 Hz), 8,41 (1H, S)
 IR (Nujol) cm^{-1} : 3340, 1665, 1420, 1395, 1299

Bezugsbeispiel 14

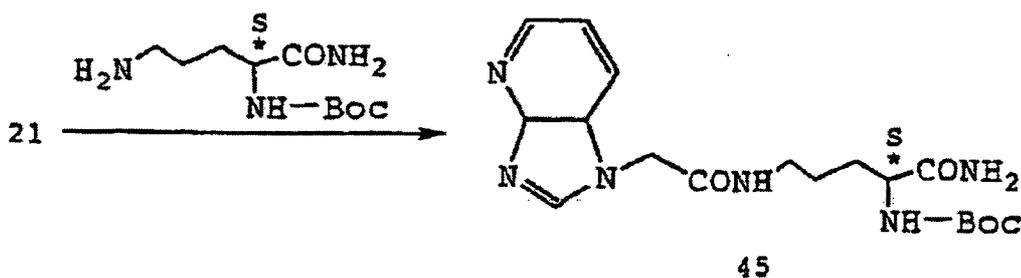


[0076] Zu einer Lösung von Verbindung 21 (1,03 g, 5 mmol) aus Bezugsbeispiel 13 in 5 ml MeOH wurden 5 ml wässrige 50% Dimethylamin-Lösung bei Raumtemperatur unter Rühren für 30 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, und der kristalline Rückstand wurde mit i-PrOH gewaschen, so dass Verbindung 44 (0,75 g, 73%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,87 (3H, S), 3,12 (3H, S), 5,32 (2H, S), 7,25 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,8 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,0 Hz), 8,34 (1H, S), 8,40 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 1,0 Hz)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1639, 1480, 1403, 1280

Bezugsbeispiel 15

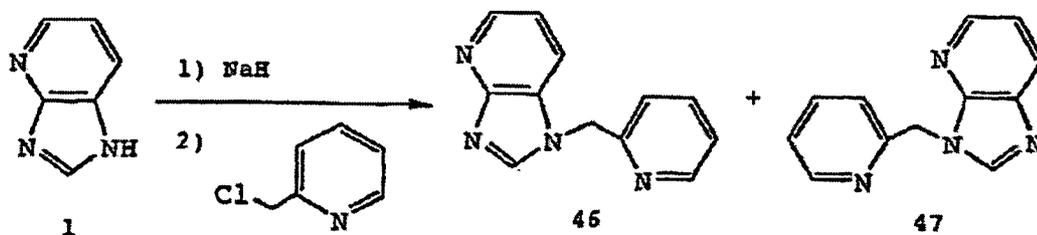


[0077] Zu einer Lösung von Verbindung 21 (1,01 g) aus Bezugsbeispiel 13 in 5 ml MeOH wurde unter Rühren eine Lösung der Aminoverbindung (1,14 g, 1 Äq.) in 5 ml MeOH bei Raumtemperatur gegeben, und das Gemisch wurde 4 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, und der Rückstand mit HP-20 gereinigt, so dass Verbindung 45 (1,40 g, Ausbeute 73%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,44 (9H, S), 1,6~2,0 (4H, m), 3,3 (2H, m), 4,0 (1H, m), 5,06 (2H, S), 7,38 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 5,0 Hz), 8,0 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 1,4 Hz), 8,42 (1H, S), 8,46 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 1,4 Hz)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 1670, 1460, 1365

Bezugsbeispiel 16



[0078] Zu einer Lösung von Verbindung 1 (2,88 g, 20 mmol) in 15 ml DMF wurde NaH (60%ige Suspension in Mineralöl, 0,88 g, 1,1 Äq.) unter Kühlen mit Eis in einer N_2 -Atmosphäre gegeben, und das Gemisch wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu einer weiteren Lösung mit 2-Picolylchlorid-Hydrochlorid (3,61 g, 1,1 Äq.) in 15 ml DMF wurde NaH (60%ige Suspension in Mineralöl, 0,88 g, 1,1 Äq.) unter Kühlen mit Eis in einer N_2 -Atmosphäre gegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei der gleichen Temperatur gerührt. Die beiden so erhaltenen Reaktionsgemische wurden unter Kühlen mit Eis zusammengefügt und 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das endgültige Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wur-

de mit Silicagelchromatographie gereinigt, so dass Verbindung 47 (2,05 g, Ausbeute 49%) aus AcOEt-Elution und Verbindung 46 (1,24 g, Ausbeute 30%) aus 7% MeOH/AcOEt-Elution erhalten wurde.

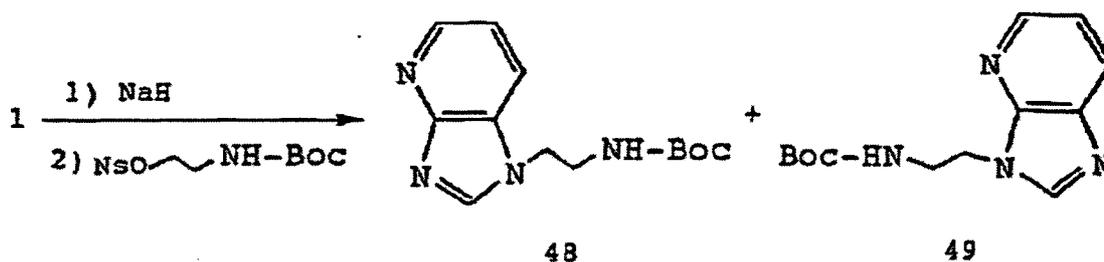
(Verbindung 46)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,50 (2H, S), 7,0 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,24 (2H, m), 7,66 (2H, m), 8,29 (1H, S), 8,59 (2H, m)
IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1610, 1590, 1490, 1415, 1290

(Verbindung 47)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,61 (2H, S), 7,24 (2H, m), 7,63 (1H, m), 8,09 (1H, m), 8,25 (1H, S), 8,42 (1H, m), 8,59 (1H, m)
IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1599, 1500, 1410, 1281

Bezugsbeispiel 17



[0079] Zu einer Lösung von Verbindung 1 (1,19 g, 10 mmol) aus Bezugsbeispiel 16 in 50 ml THF wurde unter Rühren NaH (60%ige Suspension in Mineralöl, 0,44 g, 1,1 Äq.) in einer N_2 -Atmosphäre unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde eine Lösung von Mesylat (2,52 g, 1,1 Äq.) in THF (10 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde mit einem Silicagelchromatographen gereinigt, so dass Verbindung 48 (0,95 g, Ausbeute 36%) aus der 5% MeOH/AcOEt-Elution und Verbindung 49 (0,48 g, Ausbeute 18%) aus der 8% MeOH/AcOEt-Elution erhalten wurde.

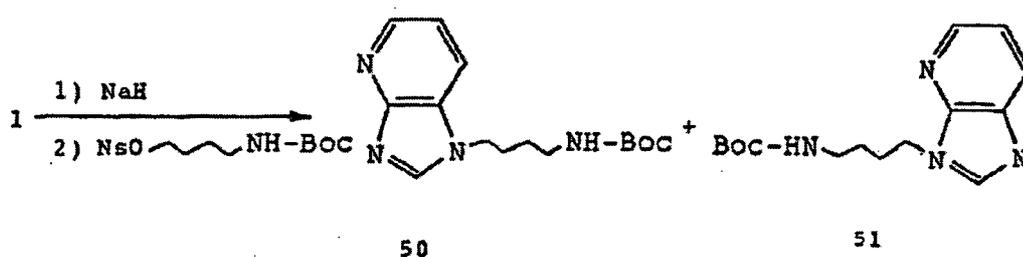
(Verbindung 48)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, S), 3,57 (2H, q, $J = 6,0$ Hz), 4,36 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,51 (1H, S), 7,17 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 4,8 Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 1,6 Hz), 8,01 (1H, S), 8,47 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,6 Hz)
IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3450, 1703, 1499, 1409, 1370

(Verbindung 49)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40 (9H, S), 3,60 (2H, q, $J = 5,8$ Hz), 4,46 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 5,00 (1H, S), 7,25 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 4,8 Hz), 8,03 (1H, S), 8,07 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 1,6 Hz), 8,39 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,6 Hz)
IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3450, 1705, 1500, 1410, 1365

Bezugsbeispiel 18



[0080] Zu einer Lösung von Verbindung 1 (1,87 g, 15,7 mmol) aus Bezugsbeispiel 16 in 15 ml DMF wurde unter Rühren NaH (60%ige Suspension in Mineralöl, 0,69 g, 1,1 Äq.) in N_2 -Atmosphäre unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde eine

Lösung aus Mesylat (4,62 g, 1,1 Äq.) in DMF (8 ml) gegeben, und das Gemisch wurde 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde mit einem Silicagelchromatographen gereinigt, so dass Verbindung 51 (2,77 g, Ausbeute 61%) aus der AcOEt-Elution und Verbindung 50 (0,98 g, Ausbeute 22%) aus der 7% MeOH/AcOEt-Elution erhalten wurde.

(Verbindung 50)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, S), 1,52 (2H, m), 1,93 (2H, m), 3,18 (2H, m), 4,25 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 4,65 (1H, S), 7,23 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 4,8 Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 1,2 Hz), 8,12 (1H, S), 8,58 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,2 Hz)

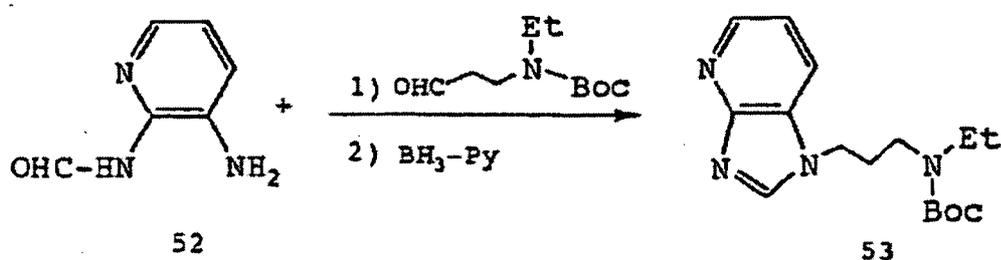
IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3460, 1705, 1505, 1495

(Verbindung 51)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, S), 1,55 (2H, m), 1,98 (2H, m), 3,18 (2H, m), 4,34 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,70 (1H, S), 7,25 (1H, m), 8,07 (1H, S), 8,07 (1H, m), 8,40 (1H, d, $J = 4,8$ Hz)

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3460, 1705, 1500

Bezugsbeispiel 19

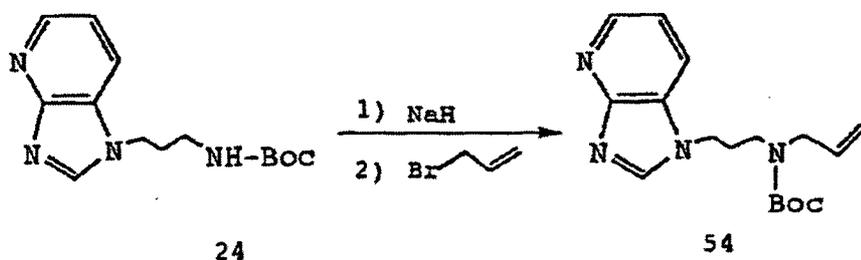


[0081] Zu einer Suspension von Verbindung 52 (0,97 g, 7,1 mmol) und Aldehyd (1,43 g, 1 Äq.) in 6 ml CH_2Cl_2 wurde unter Rühren nacheinander eine eisgekühlte Lösung aus 4 ml CH_2Cl_2 und 10 ml AcOH und ein Boran-Pyridin-Komplex (0,72 ml, 1 Äq.) dazu gegeben, dann wurde das Gemisch 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu einer eisgekühlten Lösung von 28% Ammoniakwasser (10 ml) und AcOEt dazu gegeben. Die organische Schicht wurde getrennt, mit einer gesättigten Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit einem Silicagelchromatographen gereinigt, so dass Verbindung 53 (1,75 g, Ausbeute 81%) aus der 10% MeOH/AcOEt-Elution erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,44 (9H, S), 2,12 (2H, m), 3,25 (4H, m), 4,22 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 4,5 Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 1,5 Hz), 8,20 (1H, S), 8,59 (1H, dd, $J = 4,5$ Hz, 1,5 Hz)

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1680, 1479, 1415, 1285

Bezugsbeispiel 20



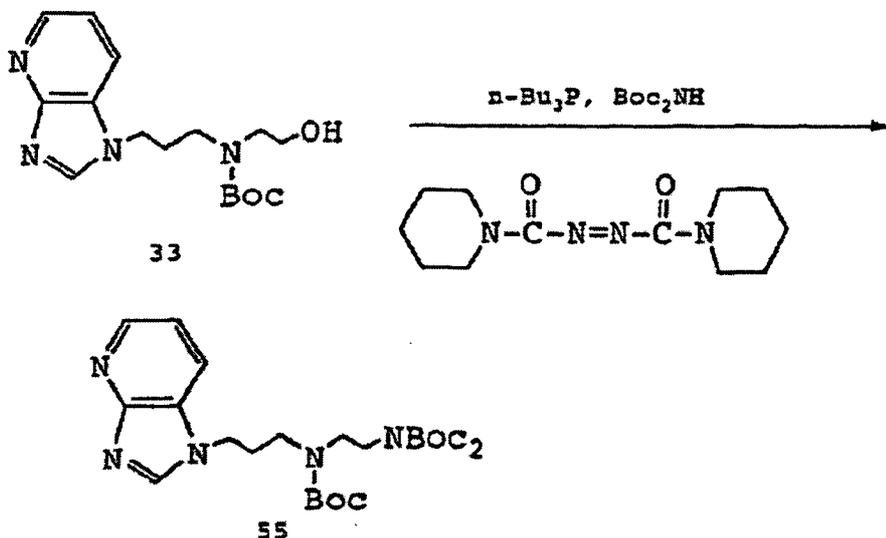
[0082] Zu einer Lösung von Verbindung 24 (0,63 g, 2,28 mmol) aus Bezugsbeispiel 10 in 3 ml DMF wurde unter Rühren NaOH (0,11 g, 1,2 Äq.) bei Raumtemperatur in einer N_2 -Atmosphäre zugegeben, und das Gemisch für 10 min. bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Allylbromid (237 μl , 1,2 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser/AcOEt gegossen, dann wurde die organische Schicht getrennt, mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit einem Silicagelchromatographen gereinigt, so dass Verbindung 54 (0,41 g, Ausbeute 57%) aus der 10% Me-

OH/AcOEt-Elution erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, S), 2,11 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,78 (2H, m), 4,21 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 5,09 (2H, m), 5,74 (1H, m), 7,20 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 4,5 Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 1,5 Hz), 8,18 (1H, S), 8,59 (1H, dd, $J = 4,6$ Hz, 1,5 Hz)

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1675, 1480, 1410, 1350

Bezugsbeispiel 21

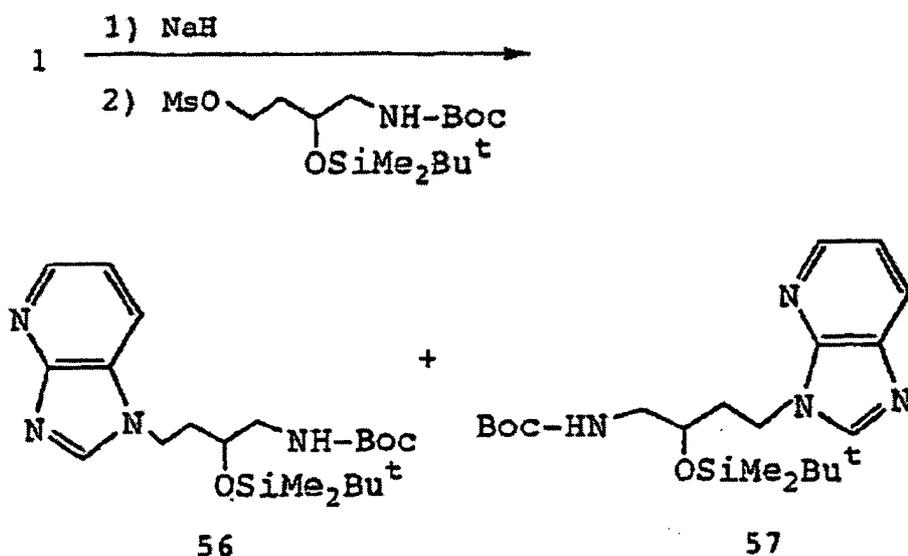


[0083] Zu einer Lösung von Verbindung 33 (0,97 g, 3,02 mmol) aus Bezugsbeispiel 12 in 15 ml THF wurde Tri-*n*-butylphosphin (1,13 ml, 1,5 Äq.), Di-*tert*-butyliminodicarboxylat (0,995 g, 1,5 Äq.) und 1,1'-Azodicarboxyldiperidin (1,15 g, 1,5 Äq.) unter Kühlen mit Eis unter 15 min Rühren dazu gegeben, dann wurde das Gemisch für 3 Std. bei Raumtemperatur weiter gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden jeweils 0,5 Äq. der vorstehenden 3 Sorten Reagenzien gegeben, und das Gemisch wurde für 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um unlösliche Produkte zu entfernen, dann wurde das Filtrat in AcOEt gelöst, das gewaschen wurde, über MgSO_4 getrocknet wurde und unter reduziertem Druck eingeeengt wurde. Der Rückstand wurde mit einem Silicagelchromatographen gereinigt, so dass Verbindung 55 (1,14 g, Ausbeute 72%) aus der 2% MeOH/ CHCl_3 -Elution erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,48 (27H, S), 2,13 (2H, m), 3,37 (4H, m), 3,73 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,21 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,91 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 4,8 Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 1,2 Hz), 8,24 (1H, S), 8,58 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,2 Hz)

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1680, 1478, 1420, 1290

Bezugsbeispiel 22



[0084] Die Verbindung 1 (1,03 g, 8,61 mmol) aus Bezugsbeispiel 16 wurde in 8 ml DMF gelöst und dann mit

1,1 Äq. NaH und dem Mesylat nach Bezugsbeispiel 18 behandelt, so dass die Verbindung 56 (0,89 g, Ausbeute 25%) und Verbindung 57 (1,43 g, Ausbeute 39%) erhalten wurde.

(Verbindung 56)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,07 (3H, S), 0,08 (3H, S), 0,92 (9H, S), 1,45 (9H, S), 2,04 (2H, m), 3,21 (2H, m), 3,86 (1H, m), 4,31 (2H, m), 4,78 (1H, m), 7,23 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 4,8 Hz), 7,78 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 1,5 Hz), 8,14 (1H, S), 8,58 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,5 Hz)

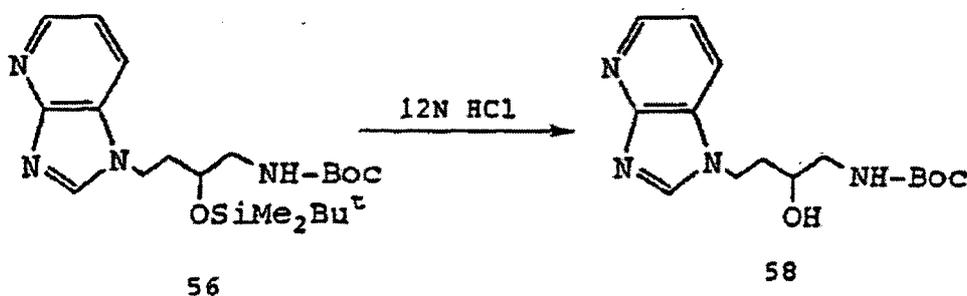
IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3460, 1704, 1500, 1365

(Verbindung 57)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,05 (3H, S), 0,06 (3H, S), 0,91 (9H, S), 1,44 (9H, S), 2,12 (2H, m), 3,24 (2H, m), 3,89 (1H, m), 4,38 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,94 (1H, m), 7,20 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 4,8 Hz), 8,07 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 1,2 Hz), 8,08 (1H, S), 8,40 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,2 Hz)

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3460, 1702, 1510, 1360

Bezugsbeispiel 23

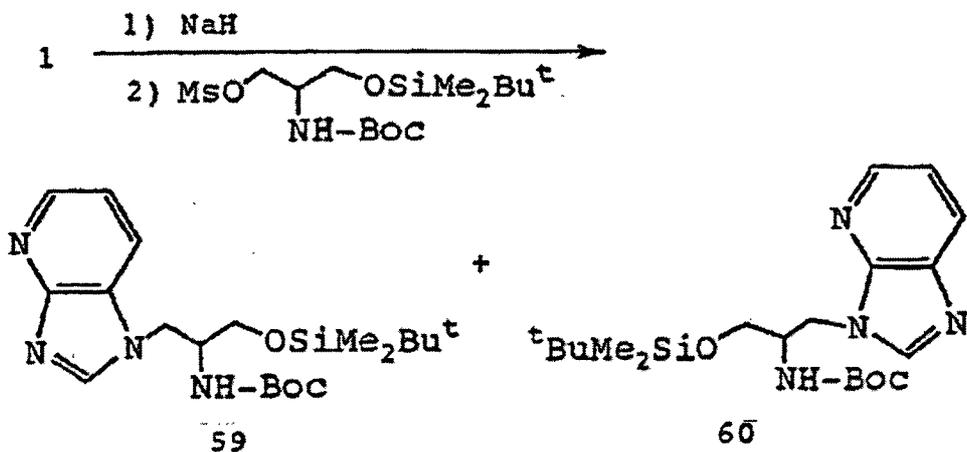


[0085] Zu einer Lösung von Verbindung 56 (0,89 g, 2,12 mmol) in 6 ml MeCN wurde 12 N HCl (0,35 ml, 2 Äq.) gegeben, und das Gemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde unter Rühren Wasser und AcOEt gegeben, dann wurde die Wasserschicht getrennt und mit Na_2CO_3 basisch gemacht. Die erhaltene Lösung wurde unter reduziertem Druck bis zu 3 ml eingeeengt, dann wurde eine Lösung von 490 μl $(\text{Boc})_2\text{O}$ in 4 ml Dioxan bei 50°C dazu gegeben, und das Gemisch wurde 1 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde mit einem Silicagelchromatographen gereinigt, so dass die Verbindung 58 (0,36 g, Ausbeute 56%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40 (9H, S), 2,00 (2H, m), 3,21 (2H, m), 3,50 (1H, m), 4,48 (2H, m), 6,0 (1H, m), 7,22 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 5,0 Hz), 7,82 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 1,6 Hz), 8,23 (1H, S), 8,53 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 1,6 Hz)

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3450, 1695, 1500, 1495

Bezugsbeispiel 24



[0086] Die Verbindung 1 (1,93 g, 16,2 mmol) aus Bezugsbeispiel 16 wurde in 15 ml DMF gelöst und dann mit 1,1 Äq. NaH und dem Mesylat gemäß Bezugsbeispiel 18 behandelt, so dass Verbindung 59 (0,57 g, Ausbeute

9%) und Verbindung 60 (3,85 g, Ausbeute 58%) erhalten wurde.

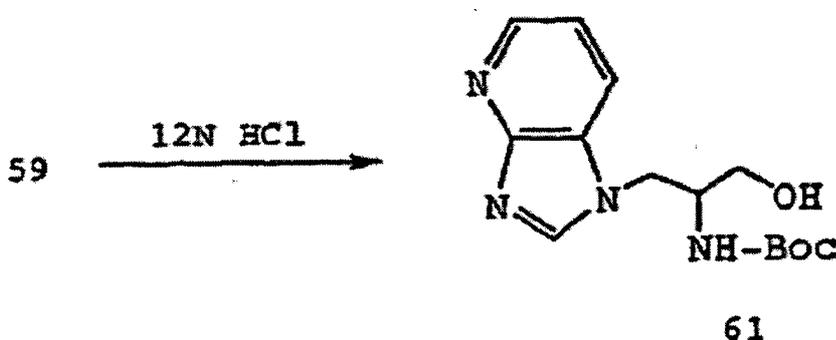
(Verbindung 59)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,10 (6H, S), 0,96 (9H, S), 1,45 (9H, S), 3,53 (2H, m), 4,05 (1H, m), 4,37 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 4,88 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 4,6 Hz), 7,96 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 1,6 Hz), 8,08 (1H, S), 8,57 (1H, dd, $J = 4,6$ Hz, 1,6 Hz)
 IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3440, 1705, 1498, 1410, 1365

(Verbindung 60)

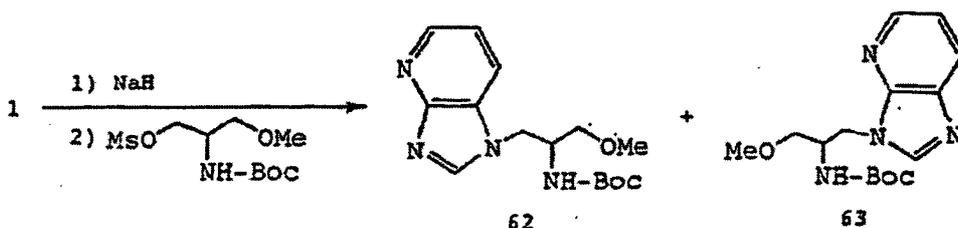
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,07 (6H, S), 0,93 (9H, S), 1,37 (9H, S), 3,51 (1H, m), 3,69 (1H, m), 4,14 (1H, m), 4,48 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 5,51 (1H, m), 7,24 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 4,8 Hz), 8,06 (1H, S), 8,08 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 1,5 Hz), 8,40 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,5 Hz)
 IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3450, 1708, 1495, 1410, 1363

Bezugsbeispiel 25



[0087] Die Verbindung 59 (0,57 g, 1,4 mmol) aus Bezugsbeispiel 24 wurde in 4 ml MeCN gelöst und dann mit 0,23 ml 12 N HCl gemäß Bezugsbeispiel 23 behandelt, so dass Verbindung 61 (0,40 g, 97%) erhalten wurde.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, S), 3,70 (2H, m), 4,06 (1H, m), 4,50 (2H, m), 6,07 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 5,1 Hz), 8,07 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 2,1 Hz), 8,20 (1H, S), 8,50 (1H, dd, $J = 5,1$ Hz, 2,1 Hz)
 IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3430, 1695, 1490, 1413, 1361, 1285

Bezugsbeispiel 26



[0088] Die Verbindung 1 (1,06 g, 8,9 mmol) aus Bezugsbeispiel 16 wurde in 8 ml DMF gelöst und dann mit 1,1 Äq. NaH und dem Mesylat gemäß dem Bezugsbeispiel 18 behandelt, so dass die Verbindung 62 (0,36 g, Ausbeute 19%) und Verbindung 63 (1,43 g, 52%) erhalten wurde.

(Verbindung 62)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, S), 3,28 (2H, m), 3,37 (3H, S), 4,11 (1H, m), 4,37 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 5,10 (1H, m), 7,29 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 4,2 Hz), 7,95 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 1,6 Hz), 8,13 (1H, S), 8,60 (1H, dd, $J = 4,2$ Hz, 1,6 Hz)
 IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3440, 1705, 1500, 1410, 1365

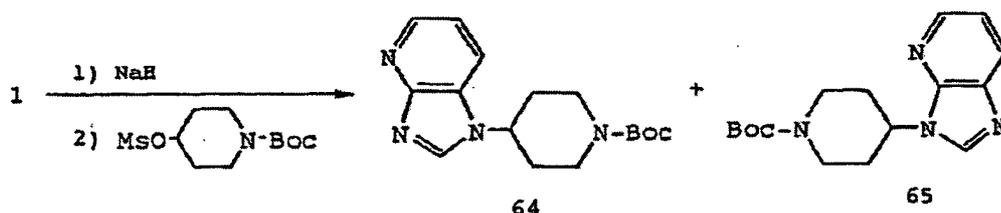
(Verbindung 63)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (9H, S), 3,34 (3H, S), 3,38 (2H, m), 4,22 (1H, m), 4,49 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,55 (1H, m), 7,25 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 5,0 Hz), 8,05 (1H, S), 8,08 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 1,4 Hz), 8,40 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz,

1,4 Hz)

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3440, 1708, 1500, 1408, 1370

Bezugsbeispiel 27



[0089] Die Verbindung 1 (2,14 g, 17,96 mmol) aus Bezugsbeispiel 16 wurde in 15 ml DMF gelöst und dann mit 1,1 Äq. NaH und dem Mesylat gemäß Bezugsbeispiel 18 behandelt, so dass die Verbindung 64 (1,11 g, Ausbeute 20%) und die Verbindung 65 (1,86 g, Ausbeute 34%) erhalten wurden.

(Verbindung 64)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,51 (9H, S), 2,14 (4H, m), 2,94 (1H, m), 4,37 (4H, m), 7,25 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 4,6 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 1,4 Hz), 8,21 (1H, S), 8,60 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 1,4 Hz)

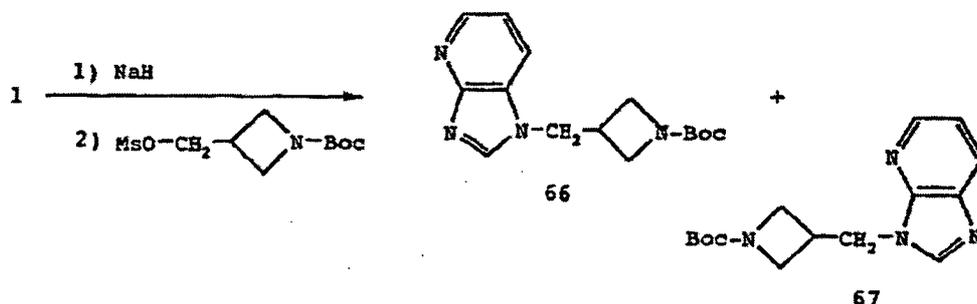
IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1681, 1480, 1450, 1415, 1362

(Verbindung 65)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, S), 2,10 (4H, m), 2,94 (1H, m), 4,35 (4H, m), 7,26 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,6 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,2 Hz), 8,12 (1H, S), 8,40 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 1,2 Hz)

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1681, 1488, 1421, 1405, 1363

Bezugsbeispiel 28



[0090] Die Verbindung 1 (0,78 g, 6,57 mmol) aus Bezugsbeispiel 16 in 15 ml DMF wurde dann mit 1,1 Äq. NaH und dem Mesylat gemäß Bezugsbeispiel 18 behandelt, so dass die Verbindung 66 (0,42 g, Ausbeute 22%) und die Verbindung 67 (1,09 g, Ausbeute 57%) erhalten wurden.

(Verbindung 66)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, S), 3,08 (1H, m), 3,70 (2H, m), 4,06 (2H, m), 4,43 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 4,6 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 1,6 Hz), 8,14 (1H, S), 8,61 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 1,6 Hz)

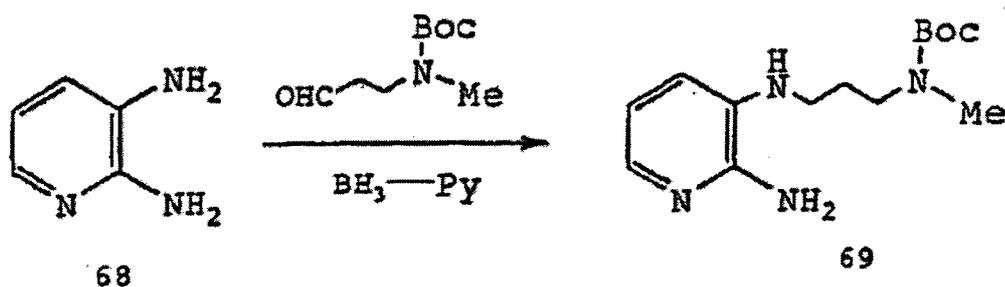
IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1685, 1503, 1415, 1370

(Verbindung 67)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, S), 3,20 (1H, m), 3,77 (2H, m), 4,04 (2H, m), 4,52 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 4,8 Hz), 8,07 (1H, S), 8,09 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 1,6 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 1,6 Hz)

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1688, 1500, 1416, 1370

Bezugsbeispiel 29



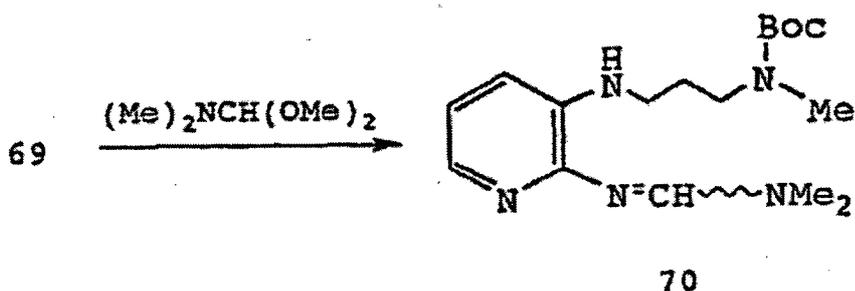
[0091] Die Verbindung 68 (161 g, 148 mol) wurde zu einem Gemisch aus 1,6 ml CH_2Cl_2 und 1,6 ml AcOH gegeben, und das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt und dann auf -5°C gekühlt. Ein Boran/Pyridin-Komplex (150 ml, 1 Äq.) und eine Lösung von Aldehyd (360,2 g, 1,3 Äq.) in 300 ml CH_2Cl_2 wurde nacheinander dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit wässr. NaOH und einer gesättigten Salzlösung gewaschen, dann wurde die organische Schicht über Na_2SO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, so dass die Verbindung 69 (289 g, Ausbeute 69,6%) erhalten wurde.

Schmp. $101\text{--}4^\circ\text{C}$ (AcOH/ Et_2O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, S), 1,82 (2H, m), 2,84 (3H, S), 3,09 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,56 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 6,66 (1H, m), 6,75 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J = 4,3$ Hz)

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1680, 1485, 1460, 1405

Bezugsbeispiel 30

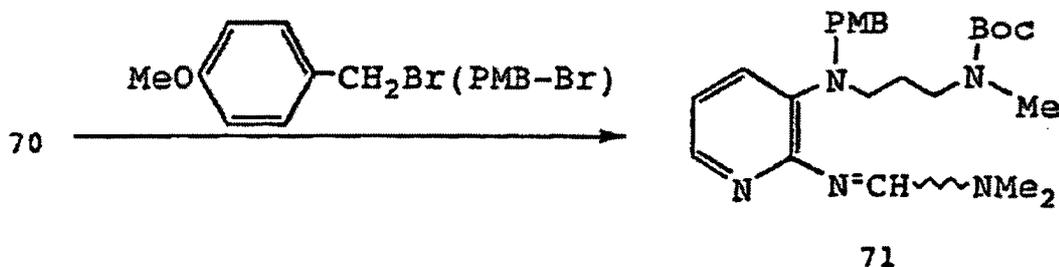


[0092] Die Verbindung 69 (200 g, 0,713 mol) aus Bezugsbeispiel 29 wurde in N,N-Dimethylformamidoacetal (142 ml, 15 Äq.) gelöst, und das Gemisch wurde 4 Std. bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus AcOEt und Wasser zur Extraktion gegossen. Die AcOEt-Schicht wurde getrennt, mit einer gesättigten Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt, so dass die Verbindung 70 (239 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, S), 1,87 (2H, m), 2,87 (3H, S), 3,09 (6H, S), 3,13 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,34 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 6,74 (2H, m), 7,56 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,6 Hz), 8,44 (1H, S)

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1685, 1635, 1590, 1580, 1485, 1395

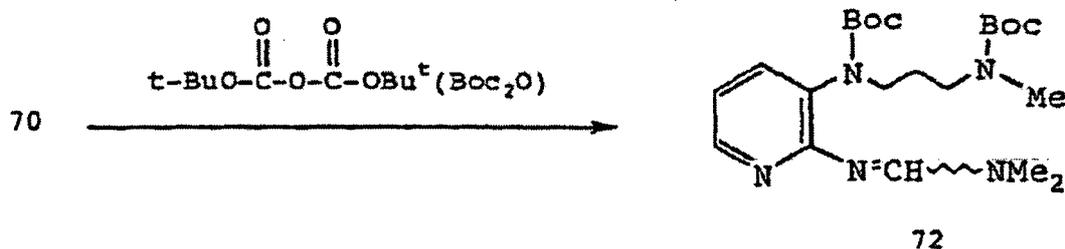
Bezugsbeispiel 31



[0093] Zu einer Lösung von Verbindung 70 (50,8 g, 0,151 mol) aus Bezugsbeispiel 30 in 250 ml DMF wurden 38,17 g NaHCO_3 und p-Methoxybenzylbromid (PMB-Br, 33,5 g, 1,1 Äq.) unter Rühren zugegeben, und das Gemisch wurde 3,5 Std. bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in AcOEt gelöst, das mit einer gesättigten Salzlösung gewaschen wurde, über Na_2SO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, so dass die Verbindung 71 (59,46 g, Ausbeute 86%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,39 (9H, S), 1,65 (2H, m), 2,70 (3H, S), 3,03 (3H, S), 3,07 (3H, S), 3,10 (4H, m), 3,78 (3H, S), 4,37 (2H, S), 6,80 (3H, m), 7,03 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, 1,7 Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 4,7$ Hz, 1,6 Hz), 8,33 (1H, S)
 IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1685, 1635, 1580, 1520, 1405

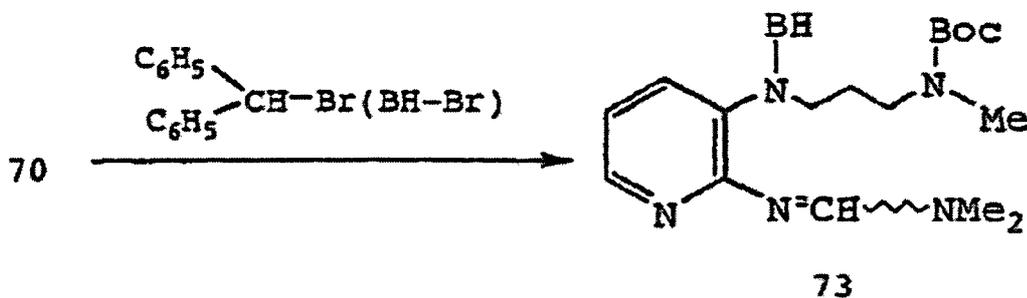
Bezugsbeispiel 32



[0094] Die Verbindung 70 (312 g, 0,9291 mol) aus Bezugsbeispiel 30 und Di-*t*-butyldicarbonat (243 g, 1,2 Äq.) wurden in 634 ml THF gelöst, und das Gemisch wurde 3,5 Std. unter Rühren und unter Rückfluss erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft, so dass das THF entfernt wurde, dann wurde das AcOEt zu dem Rückstand dazu gegeben, gefolgt von Extraktion mit einer 10% wässrigen Oxalsäurelösung. Die Wasserschicht wurde getrennt und mit 4 N wässr. NaOH basisch gemacht, dann mit AcOEt extrahiert, gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft, so dass die Verbindung 72 (356,9 g, Ausbeute 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,21 (9H, S), 1,35 (9H, S), 1,59 (2H, m), 2,70 (3H, S), 2,96 (3H, S), 3,08 (3H, S), 3,15 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 6,89 (1H, dd, $J = 7,6$ Hz, 4,8 Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 7,6$ Hz, 1,6 Hz), 8,08 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,6 Hz), 8,44 (1H, S)
 IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1690, 1638, 1585, 1465, 1405

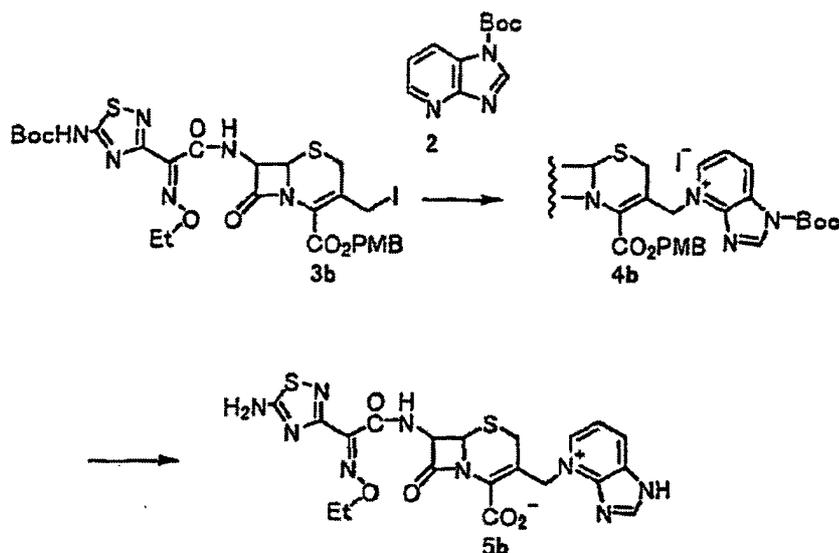
Bezugsbeispiel 33



[0095] Zu einer Lösung von Verbindung 70 (3,50 g, 10 mmol) aus Bezugsbeispiel 30 in 20 ml DMF wurde unter Rühren nacheinander NaHCO_3 (2,52 g) und Diphenylmethylbromid (BH-Br, 2,72 g, 1,1 Äq.) dazugegeben, und das Gemisch wurde 16 Std. bei 5°C und 8 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in AcOEt gelöst, mit Wasser und einer gesättigten Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Die Silicagelchromatographie ergab Verbindung 73 (2,55 g, Ausbeute 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (9H, S), 1,60 (2H, m), 2,67 (3H, S), 2,80 (3H, S), 2,88 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,04 (3H, S), 3,13 (2H, m), 6,15 (1H, S), 6,70 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 4,8 Hz), 6,91 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 1,8 Hz), 7,21 (10, m), 7,88 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,8 Hz), 8,33 (1H, S)
 IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1685, 1625, 1572, 1400

Beispiel 1



(1) Zu einer Lösung von Verbindung 2 (776 mg, 3,53 mmol) in 5 ml getrocknetem MeCN wurde Verbindung 3 (3,21 g, 1,2 Äq.) unter Kühlen mit Eis zugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht stehen gelassen. Das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 3 Std. gerührt und unter reduziertem Druck eingedampft, so dass eine schaumartige Verbindung 4 b erhalten wurde.

(2) Zu einer Lösung von Verbindung 4b in einem Gemisch von 35 ml CH_2Cl_2 , 15 ml MeNO_2 und 10 ml Anisol wurde AlCl_3 - MeNO_2 -Lösung (1,5 M, 20 ml) in N_2 -Atmosphäre unter Kühlen mit Eis für 1,5 Std. Eis zugegeben. 1 N HCl und Et_2O wurden dazu gegeben, dann wurde die Wasserschicht getrennt und unter reduziertem Druck eingengt. Nach HP-20-Chromatographie wurden die gesammelten Portionen lyophilisiert, so dass die Verbindung 5b (farbloses Pulver, 583 mg) erhalten wurde.

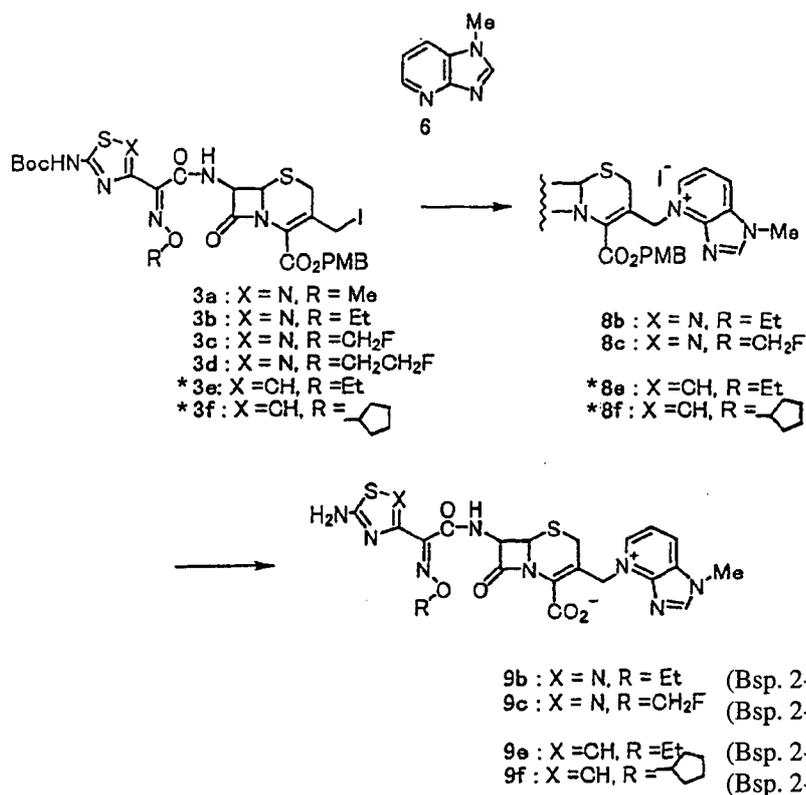
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,18 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,10 und 3,50 (2H, ABq, $J = 18$ Hz), 4,10 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,62 (2H, Abq, $J = 14,4$ Hz), 5,79 (1H, dd, $J = 5,0, 8,5$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 6,4, 8,0$ Hz), 8,10 (2H, brs), 8,55 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,56 (1H, s), 8,72 (1H, d, $J = 6$ Hz), 9,53 (1H, d, $J = 9$ Hz),
 IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 2983, 1773, 1665, 1609, 1527, 1388, 1037,

Elementaranalyse als $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$

berechn.: C, 41,81; H, 4,21; N, 21,94 (%)

gefunden: C, 41,54; H, 4,32; N, 22,10 (%)

[0096] Die Reaktionsschemata von Beispiel 2-1 bis Beispiel 2-4 sind nachstehend gezeigt.



* Nicht in der vorliegenden Erfindung enthalten.

Beispiel 2-1

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 6 (510 mg, 3,83 mmol) in 5 ml getrocknetem MeCN wurde Verbindung 3b (3,34 g, 1,15 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben und das Gemisch wurde über Nacht stehen gelassen, dann 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft, so dass die kristalline Verbindung 8b erhalten wurde.

IR (Nujol) cm⁻¹: 3431, 3211, 1773, 1715, 1681, 1636, 1613, 1548, 1246, 1155, 1035

(2) Zu einer Lösung von Verbindung 8b in einem Gemisch aus 40 CH₂Cl₂, 30 ml MeNO₂ und 10 ml Anisol wurde eine AlCl₃-MeNO₂-Lösung (1,5 mol, 15 ml) in N₂-Atmosphäre unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. gerührt. Eis, 1 N HCl und Et₂O wurden dazu gegeben, dann wurde die Wasserschicht getrennt, unter reduziertem Druck eingeeengt, und dann einer HP-20-Chromatographie unterworfen. Das gesammelte Elutionsmittel wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 9b (farbloses Pulver, 1,35 g) erhalten wurde.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,95 und 3,52 (2H, ABq, J = 17,4 Hz), 4,06 (3H, s), 4,04–4,19 (2H, m), 5,02 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,64–5,69 (3H, m), 7,95 (1H, dd, J = 6,3, 8,1 Hz), 8,13 (2H, brs), 8,88 (1H, dd, J = 0,9, 8,1 Hz), 9,04 (1H, s), 9,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,71 (1H, d, J = 5,7 Hz),

IR (KBr) cm⁻¹: 3386, 2984, 1773, 1665, 1636, 1614, 1528, 1389, 1357, 1038,

Elementaranalyse als C₂₁H₂₁N₉O₅S₂·3,6 H₂O

berechn.: C, 41,46; H, 4,67; N, 20,72; S, 10,54

gefunden: C, 41,59; H, 4,79; N, 20,95; S, 10,70 (%)

Beispiel 2-2

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 6 (153 mg, 1,1 mmol) in 2 ml getrocknetem MeCN wurde Verbindung 3c (947 mg, 1,3 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht stehen gelassen und dann 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft, so dass die kristalline Verbindung 8c erhalten wurde.

IR (Nujol) cm⁻¹: 3429, 3211, 1772, 1734, 1714, 1688, 1636, 1549, 1248, 1156, 1121

(2) Zu einer Lösung von Verbindung 8c in einem Gemisch von 30 ml CH₂Cl₂, 30 ml MeNO₂ und 2 ml Anisol wurde 0,73 ml TiCl₄ in einer N₂-Atmosphäre unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. gerührt. Weitere Verfahren ähnlich zu Beispiel 1(2) ergaben die Verbindung 9c (farbloses Pulver, 254

mg).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ : 2,95 und 3,54 (2H, ABq, $J = 17,4$ Hz), 4,06 (3H, s), 5,03 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,62–5,69 (3H, m), 5,71 (1H, d, $J = 55,2$ Hz), 7,95 (1H, dd, $J = 6,3, 8,1$ Hz), 8,18 (2H, brs), 8,87 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,03 (1H, s), 9,66 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,72 (1H, d, $J = 6,3$ Hz),
 IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 2984, 1774, 1671, 1614, 1528, 1394, 1359, 1064, 991.

Elementaranalyse als $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_9\text{O}_5\text{S}_2\text{F}\cdot 3,8 \text{H}_2\text{O}$

berechn.: C, 39,00; H, 4,19; N, 20,46; S, 10,43; F, 3,09

gefunden: C, 39,28; H, 4,19; N, 20,48; S, 10,43; F, 2,80 (%)

Beispiel 2-3

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 6 (90 mg, 0,67 mmol) in 3 ml getrocknetem MeCN wurde Verbindung 3e (716 mg, 1,4 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht stehen gelassen und dann für 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft, so dass die kristalline Verbindung 8e erhalten wurde.

IR (Nujol) cm^{-1} : 3203, 1784, 1716, 1680, 1549, 1244, 1154, 1030

(2) Die Verbindung 8e wurde nach Entfernen der Schutzgruppe gemäß 8b gereinigt, so dass Verbindung 9e erhalten wurde (farbloses Pulver, 220 mg).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ : 1,16 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,98 und 3,54 (2H, ABq, $J = 18$ Hz), 4,05 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4,07 (3H, s), 5,03 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,64–5,68 (3H, m), 6,67 (1H, s), 7,19 (2H, brs), 7,96 (1H, dd, $J = 6, 8,4$ Hz), 8,88 (1H, dd, $J = 0,3, 8,1$ Hz), 9,04 (1H, s), 9,46 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 9,73 (1H, dd, $J = 0,9, 6,6$ Hz).
 IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 2979, 1774, 1662, 1636, 1616, 1535, 1384, 1357, 1038

Elementaranalyse als $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_2\cdot 3,8 \text{H}_2\text{O}$

berechn.: C, 43,24; H, 4,88; N, 18,34; S, 10,50

gefunden: C, 43,23; H, 4,94; N, 18,50; S, 10,43 (%)

Beispiel 2-4

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 6 (146 mg, 1,1 mmol) in 7 ml getrocknetem MeCN und 2,5 ml DMF wurde Verbindung 3f (1,06 g, 1,25 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht stehen gelassen und dann 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft, so dass die kristalline Verbindung 8f erhalten wurde.

(2) Die Verbindung 8f wurde nach Entfernen der Schutzgruppe gemäß 8b gereinigt, so dass Verbindung 9f erhalten wurde (farbloses Pulver, 350 mg).

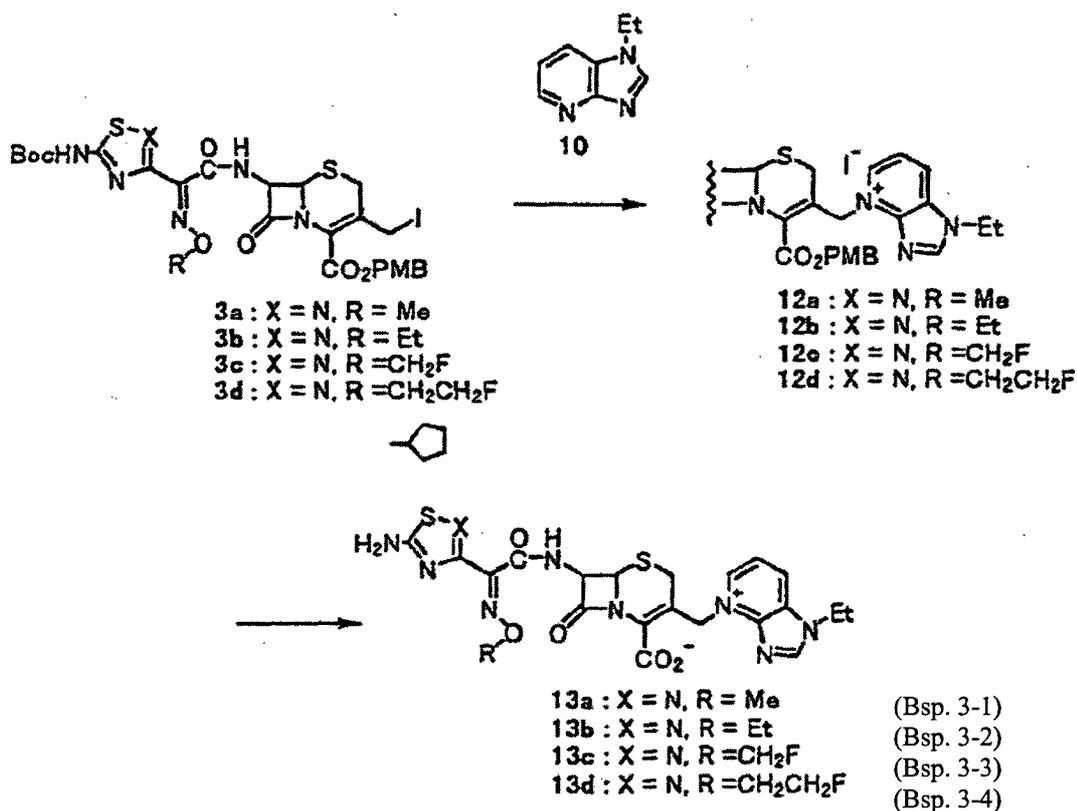
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ : 1,46–1,74 (8H, m), 3,49 (1H, d, $J = 19,5$ Hz), 4,08 (3H, s), 4,64 (1H, m), 4,86 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,70 (2H, m), 5,80 (1H, dd, $J = 4,5, 8,1$ Hz), 6,77 (1H, s), 7,18 (2H, brs), 7,92 (1H, dd, $J = 6,3, 8,1$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,89 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 9,02 (1H, s), 9,45 (1H, d, $J = 6,3$ Hz).
 IR (KBr) cm^{-1} : 3399, 2957, 2870, 1786, 1617, 1534, 1498, 1348, 1061, 1033, 989.

Elementaranalyse als $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_2\cdot 4,7 \text{H}_2\text{O}$

berechn.: C, 45,0; H, 5,35; N, 16,79; S, 9,61

gefunden: C, 45,01; H, 5,10; N, 16,95; S, 9,76 (%)

[0097] Die Reaktionsschemata von Beispiel 3-1 bis Beispiel 3-4 sind nachstehend gezeigt.



Beispiel 3-1

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 10 (368 mg, 2,5 mmol) in 5 ml getrocknetem MeCN wurde Verbindung 3a (2,33 g, 1,25 Äq.) unter Kühlen mit Eis bei Raumtemperatur gegeben, und das Gemisch wurde für 3 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft, so dass die kristalline Verbindung 12a erhalten wurde.

IR (Nujol) cm⁻¹: 3448, 3211, 1733, 1714, 1683, 1635, 1613, 1551, 1248, 1156, 1038

(2) Zu einer Lösung von Verbindung 12a in einem Gemisch aus 35 ml CH₂Cl₂, 35 ml MeNO₂ und 3 ml Anisol wurde eine AlCl₃-MeNO₂-Lösung (1,5 M, 10 ml) in N₂-Atmosphäre unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 2,5 Std. gerührt. Eis, 1 N HCl und Et₂O wurden dazu gegeben, dann wurde die Wasserschicht getrennt, unter reduziertem Druck eingeeengt und einer HP-20-Chromatographie unterworfen. Das gesammelte Elutionsmittel wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 13a (farbloses Pulver, 641 mg) erhalten.

¹H-NMR (D₆-DMSO) δ: 1,52 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,00 und 3,53 (2H, ABq, J = 17,4 Hz), 3,83 (3H, s), 4,51 (2H, q, J = 7,5 Hz), 5,01 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,63–5,68 (3H, m), 7,95 (1H, dd, J = 6,0, 8,4 Hz), 8,11 (2H, brs), 8,94 (1H, dd, J = 0,9, 8,1 Hz), 9,13 (1H, s), 9,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,71 (1H, d, J = 6,0 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3372, 3286, 2984, 2939, 1775, 1668, 1610, 1528, 1387, 1293, 1227, 1040.

Elementaranalyse als C₂₁H₂₁N₉O₅S₂·2,4H₂O

berechn.: C, 42,98; H, 4,43; N, 21,48; S, 10,93

gefunden: C, 42,99; H, 4,63; N, 21,58; S, 10,65 (%)

Beispiel 3-2

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 10 (240 mg, 1,63 mmol) in 1 ml getrocknetem MeCN wurde Verbindung 3b (1,50 g, 1,2 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde für 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, und dann unter reduziertem Druck eingedampft, so dass die kristalline Verbindung 12b erhalten wurde.

IR (Nujol) cm⁻¹: 3429, 3203, 1773, 1714, 1681, 1634, 1612, 1548, 1245, 1154, 1034

(2) Die Verbindung 12b wurde gemäß 12a umgesetzt, so dass das lyophilisierte Pulver von Verbindung 13b (630 mg) erhalten wurde.

¹H-NMR (D₆-DMSO) δ: 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,99 und 3,53 (2H, ABq, J = 17,4 Hz), 4,10 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,51 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,66–5,69 (3H, m), 7,94 (1H, t, J = 6,6 Hz), 8,12 (2H, brs), 8,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,12 (1H, s), 9,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,67 (1H, d, J = 6,3 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3399, 2938, 1775, 1669, 1634, 1613, 1526, 1385, 1293, 1227, 1038.

Elementaranalyse als $C_{22}H_{23}N_9O_5S_2 \cdot 3,4 H_2O$
 berechn.: C, 42,70; H, 4,85; N, 20,37; S, 10,24
 gefunden: C, 42,91; H, 5,03; N, 20,57; S, 9,88 (%)

Beispiel 3-3

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 10 (368 mg, 2,5 mmol) in 7 ml getrocknetem MeCN wurde Verbindung 3c (1,9 g, 1,15 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht bei 4°C stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft, so dass die kristalline Verbindung 12c erhalten wurde.

IR (Nujol) cm^{-1} : 3430, 3209, 1771, 1734, 1713, 1689, 1635, 1613, 1550, 1248, 1156, 1121

(2) Die Verbindung 12c wurde gemäß Beispiel 2-2(2) durch das $TiCl_4$ -Anisol-Verfahren umgesetzt, so dass das lyophilisierte Pulver von Verbindung 13c (350 mg) erhalten wurde.

1H -NMR (D_6 -DMSO) δ : 1,52 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,99 und 3,54 (2H, ABq, J = 17,4 Hz), 4,51 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,04 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,65–5,7 (3H, m), 5,71 (1H, d, J = 55,5 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 6,0, 8,1 Hz), 8,19 (2H, brs), 8,94 (1H, dd, J = 0,9, 8,1 Hz), 9,12 (1H, s), 9,65–9,71 (2H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3399, 2983, 1775, 1671, 1613, 1528, 1388, 1080, 991.

Elementaranalyse als $C_{21}H_{20}N_9O_5S_2F \cdot 3,6 H_2O$
 berechn.: C, 40,27; H, 4,38; N, 20,12; S, 10,24; F, 3,03
 gefunden: C, 40,43; H, 4,45; N, 20,23; S, 9,96; F, 2,66 (%)

Beispiel 3-4

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 10 (368 mg, 2,5 mmol) in 6 ml getrocknetem MeCN wurde Verbindung 3d (2,5 g, 1,3 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. bei der gleichen Temperatur gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft, so dass die kristalline Verbindung 12d erhalten wurde.

IR (Nujol) cm^{-1} : 3190, 1783, 1714, 1634, 1612, 1546, 1245, 1153

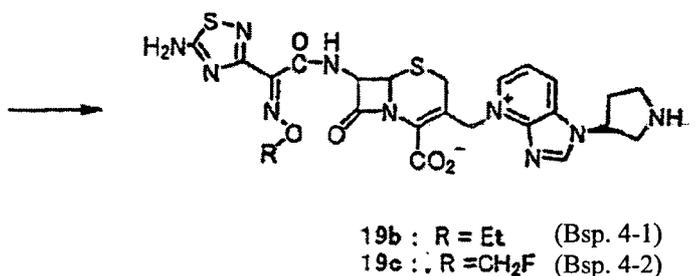
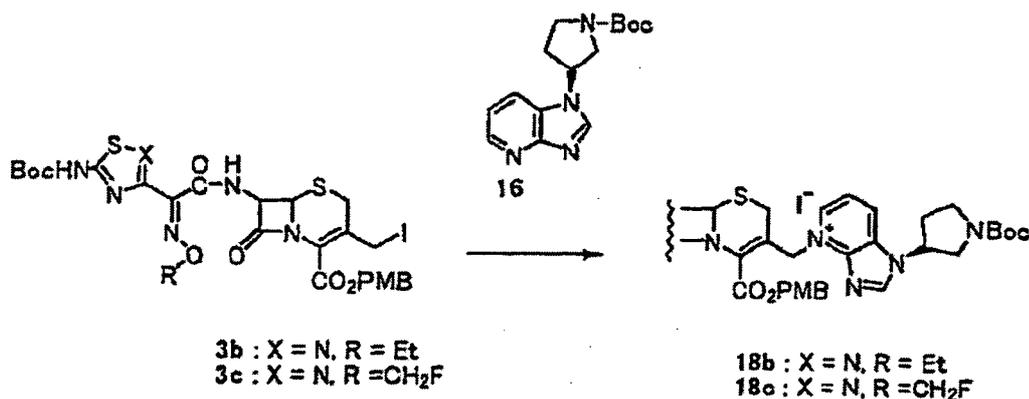
(2) Die Verbindung 12d wurde gemäß 12c umgesetzt, so dass das lyophilisierte Pulver von Verbindung 13d (550 mg) erhalten wurde.

1H -NMR (D_6 -DMSO) δ : 1,51 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,98 und 3,53 (2H, ABq, J = 17,4 Hz), 4,25 (1H, m), 4,35 (1H, m), 4,46–4,54 (3H, m), 4,66 (1H, m), 5,02 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,66–5,70 (3H, m), 7,94 (1H, dd, J = 6,0, 8,1 Hz), 8,13 (2H, brs), 8,94 (1H, d, 8,4 Hz), 9,12 (1H, s), 9,52 (1H, d, 8,4 Hz), 9,67 (1H, d, 6,3 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3399, 2984, 1775, 1670, 1612, 1528, 1386, 1292, 1228, 1066.

Elementaranalyse als $C_{22}H_{22}N_9O_5S_2F \cdot 3H_2O$
 berechn.: C, 41,97; H, 4,48; N, 20,02; S, 10,18; F, 3,02
 gefunden: C, 42,22; H, 4,58; N, 20,15; S, 9,99; F, 2,73 (%)

[0098] Die Reaktionsschemata von Beispiel 4-1 bis Beispiel 4-2 sind nachstehend gezeigt.



Beispiel 4-1

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 16 (590 mg, 2 mmol) in 6 ml getrocknetem MeCN wurde Verbindung 3b (1,86 g, 1,2 Äq.) unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 1,5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et₂O/EtOH verdünnt, so dass die kristalline Verbindung 18b (2 g) erhalten wurde.

IR (Nujol) cm⁻¹: 3424, 3204, 1785, 1714, 1681, 1634, 1612, 1545, 1246, 1155, 1063

(2) Zu einer Lösung von Verbindung 18b in 30 ml CH₂Cl₂, 35 ml MeNO₂ und 3 ml Anisol wurde eine AlCl₃-MeNO₂-Lösung (2 ml, 12 ml) in N₂-Atmosphäre unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde für 2 Std. gerührt. Das Eis, 1 N HCl und Et₂O wurden dazu gegeben, dann wurde die Wasserschicht getrennt, unter reduziertem Druck eingedunstet und einer HP-20-Chromatographie unterworfen. Die mit 2% wässr. MeCN eluierte Portion mit 0,003 N HCl wurde lyophilisiert, so dass das Hydrochlorid von Verbindung 19b (Pulver, 360 mg) erhalten wurde.

¹H-NMR (D₆-DMSO) δ: 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,52–2,74 (2H, m), 3,12 (1H, d, 18 Hz), 3,67–3,8 (2H, m), 4,11 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,06 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,61–5,07 (2H, m), 5,75 (1H, dd, J = 4,8, 8,7 Hz), 5,84 (1H, d, J = 14 Hz), 8,00 (1H, brt, J = 7,0 Hz), 8,14 (2H, brs), 9,09 (1H, brd, J = 8,1 Hz), 9,37 (1H, s), 9,42 (1H, d, J = 5,7 Hz), 9,49 (1H, d, J = 8,7 Hz).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,68–2,80 (1H, m), 2,85–2,97 (1H, m), 3,31 and 3,63 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3,63–3,88 (3H, m), 4,08–4,19 (1H, m), 4,33 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,62 und 5,94 (2H, ABq, J = 14,4 Hz), 5,62–5,72 (1H, m), 5,85 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 6,3, 8,4 Hz), 8,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 5,7 Hz), 9,03 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3398, 2982, 1771, 1668, 1611, 1461, 1391, 1037.

Elementaranalyse als C₂₄H₂₆N₁₀O₅S₂·1,25 HCl, 4,8H₂O

berechn.: C, 39,45; H, 5,08; N, 19,16; S, 8,78; Cl, 6,07

gefunden: C, 39,45; H, 4,95; N, 19,16; S, 8,52; Cl, 6,08 (%)

Beispiel 4-2

(1) Die Verbindung 16 (355 mg, 1,2 mmol) wurde gemäß Beispiel 4-1 umgesetzt, so dass die Verbindung 18c erhalten wurde.

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3221, 1773, 1717, 1692, 1612, 1153

(2) Die Verbindung 18c wurde gemäß Beispiel 2-2 umgesetzt, so dass Verbindung 19c (farbloses Pulver, 31 mg) erhalten wurde.

¹H-NMR (D₂O) δ: 2,67–2,77 (1H, m), 2,82–2,94 (1H, m), 3,30 und 3,63 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3,58–3,84 (3H,

m), 4,03–4,10 (1H, m), 5,23 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,61 und 5,96 (2H, ABq, J = 14,4 Hz), 5,61–5,72 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 54 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 6,3, 8,4 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,88 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,00 (1H, s).

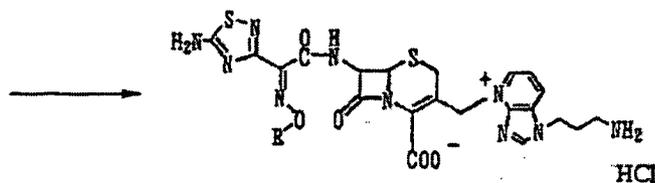
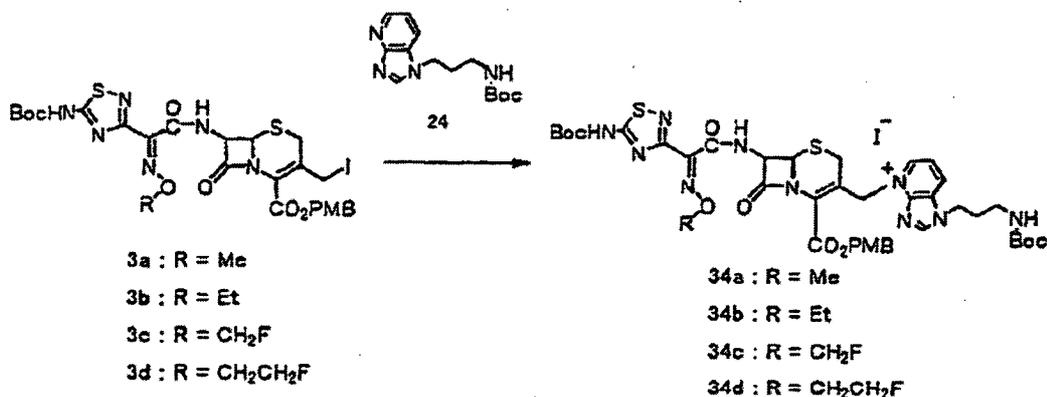
IR (KBr) cm^{-1} : 3427, 1771, 1671, 1613, 1525, 1462, 1396, 1079, 1064.

Elementaranalyse als $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_{10}\text{O}_5\text{S}_2\text{F} \cdot 1,15\text{HCl} \cdot 4,4\text{H}_2\text{O}$

berechn.: C, 38,16; H, 4,59; N, 19,35; S, 8,86; Cl, 5,63; F, 2,63

gefunden: C, 38,13; H, 4,62; N, 19,66; S, 8,83; Cl, 5,84; F, 2,56 (%)

[0099] Die Reaktionsschemata von Beispiel 5-1 bis Beispiel 5-4 sind nachstehend gezeigt.



Beispiel 5-1

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 24 (0,24 g, 0,87 mmol) in 10 ml MeCN wurde unter Rühren Verbindung 3a (0,71 g, 1,1 Äq.) bei Raumtemperatur gegeben, und das Gemisch wurde für weitere 2 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingedunstet, dann wurden 50 ml Et₂O zu dem Rest gegeben, gefolgt von Filtration, so dass Verbindung 34a (0,69 g, 78%) als Pulver erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,38 (9H, s), 1,50 (9H, s), 2,00 (2H, m), 2,99 (2H, m), 3,40 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,50 (2H, m), 5,09 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,28 (2H, s), 6,09, 5,58 (2H, ABq, J = 14,8 Hz), 5,93 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 4,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 6,2 Hz), 8,85 (1H, d, J = 6,2 Hz), 9,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,07 (1H, s), 12,6 (1H, s)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1770, 1679, 1550, 1460

(2) Die Verbindung 34a (0,68 g, 0,666 mmol) wurde in 12 ml CH₂Cl₂ und 3 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde auf -20°C gekühlt. Anisol (0,87 ml, 10 Äq.) und eine AlCl₃-MeNO₂-Lösung (1 M, 6,7 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. bei -5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu einem Gemisch von 15 ml 0,25 N HCl und 30 ml Et₂O gegeben. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 120 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 35a (0,16 g, 37%) erhalten wurde.

¹H-NMR (D₂O) δ: 2,39 (2H, m), 3,13 (2H, t, J = 8,7 Hz), 3,30, 3,64 (2H, ABq, J = 12,1 Hz), 4,05 (3H, s), 4,64 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,62, 5,89 (2H, ABq, J = 9,9 Hz), 5,85 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 6,3 Hz), 8,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,84 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,88 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 1771, 1609, 1525, 1392

Beispiel 5-2

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 24 (0,41 g, 1,48 mmol) in 7 ml DMF wurde Verbindung 3b (1,35 g, 1,2

Äq.) unter Rühren und Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde für weitere 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam zu 300 ml Et₂O gegeben, und dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 34b (1,46 g, 95%) erhalten wurde.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,38 (9H, s), 1,50 (9H, s), 2,01 (2H, m), 3,30 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, t, J = 7,8 Hz), 5,10 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,29 (2H, s), 6,10, 5,58 (2H, ABq, J = 14,7 Hz), 5,94 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 5,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 5,8 Hz), 8,86 (1H, d, J = 5,8 Hz), 9,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,07 (1H, s), 9,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,59 (1H, s)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1785, 1550, 1515, 1510, 1375

(2) Die Verbindung 34b (1,45 g, 1,4 mmol) wurde in 28 ml CH₂Cl₂ und 9 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde auf -20°C gekühlt. Anisol (1,83 ml, 12 Äq.) und eine AlCl₃-MeNO₂-Lösung (1 M, 14 ml, 10 Äq.) wurden bei -5°C dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in ein Gemisch von 60 ml 0,25 N HCl und 120 ml Et₂O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 120 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 35b (0,32 g, 31%) erhalten wurde.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,36 (2H, m), 3,11 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,28, 3,61 (2H, ABq, J = 18,0 Hz), 4,615 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,30 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,60, 5,87 (2H, ABq, J = 14,7 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,85 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 1772, 1615, 1524, 1387

Elementaranalyse als C₂₃H₂₆N₁₀O₅S₂·1,3HCl·4,1H₂O

berechn.: C, 39,02; H, 5,05; N, 19,79; S, 9,06; Cl, 6,51

gefunden: C, 39,04; H, 5,10; N, 19,46; S, 9,08; Cl, 6,53

Beispiel 5-3

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 24 (0,71 g, 2,57 mmol) in 10 ml DMF wurde Verbindung 3c (2,35 g, 1,2 Äq.) unter Rühren und Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam zu 500 ml Et₂O gegeben, und dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 34b (2,79 g) erhalten wurde.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1,38 (9H, s), 1,51 (9H, s), 2,0 (2H, m), 2,98 (2H, m), 3,48 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,50 (2H, t, J = 7,8 Hz), 5,12 (1H, d, J = 5 Hz), 5,28 (2H, s), 6,09, 5,59 (2H, ABq, J = 14,6 Hz), 5,82 (2H, d, J = 55,6 Hz), 5,95 (1H, m), 6,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,38 (2H, d, J = 9 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 5,8 Hz), 8,85 (1H, d, J = 5,8 Hz), 9,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,08 (1H, s), 12,7 (1H, s)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1785, 1545, 1515, 1459, 1375

(2) Die Verbindung 34c (2,78 g, 2,68 mmol) wurde in 50 ml CH₂Cl₂ und 25 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde mit Eis gekühlt. Anisol (3,49 ml, 12 Äq.) und TiCl₄ (2,94 ml, 10 Äq.) wurden bei 5°C unter Rühren für 1 Std. dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in 150 ml 0,25 N HCl und 300 ml Et₂O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 300 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 35c (0,62 g, 33%) erhalten wurde.

¹H-NMR (D₂O) δ: 2,38 (2H, m), 3,13 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,28, 3,64 (2H, ABq, J = 17,9 Hz), 4,63 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,60, 5,87 (2H, ABq, J = 14,7 Hz), 5,82 (2H, d, J = 54,6 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,82 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,87 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 1773, 1614, 1525, 1390

Elementaranalyse als C₂₂H₂₃N₁₀O₅S₂F·1,2HCl·3,6H₂O

berechn.: C, 37,79; H, 4,53; N, 20,03; S, 9,17; F, 2,72; Cl, 6,08

gefunden: C, 37,76; H, 4,61; N, 20,22; S, 8,89; F, 2,56; Cl, 6,00

Beispiel 5-4

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 24 (0,28 g, 1,01 mmol) in 10 ml MeCN wurde Verbindung 3d (1,02 g, 1,3 Äq.) unter Rühren für 2 Std. bei Raumtemperatur gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingengt, dann wurden 500 ml Et₂O zur dem Rückstand gegeben, gefolgt von Filtration, so dass Verbindung 34d (1,19 g) als Pulver erhalten wurde.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1,38 (9H, s), 1,51 (9H, s), 2,00 (2H, m), 2,97 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,30 (2H, m), 4,50 (4H, m), 4,85 (2H, m), 5,12 (1H, d, J = 4,6 Hz), 6,11, 5,58 (2H, ABq, J = 14,2 Hz); 5,94 (1H, m), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 6,2 Hz), 8,86 (1H, d, J = 6,2 Hz), 9,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,07 (1H, s), 9,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,6 (1H, s)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1785, 1610, 1540, 1510, 1375

(2) Die Verbindung 34d (1,1 g, 1,04 mmol) wurde in 18 ml CH₂Cl₂ und 10 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde mit Eis gekühlt. Anisol (1,36 ml, 12 Äq.) und TiCl₄ (1,15 ml, 10 Äq.) wurden bei 5°C dazu ge-

geben, und das Gemisch wurde für 1 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in 125 ml 0,25 N HCl und 50 ml Et₂O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 300 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 35d (0,17 g, 23%) erhalten wurde.

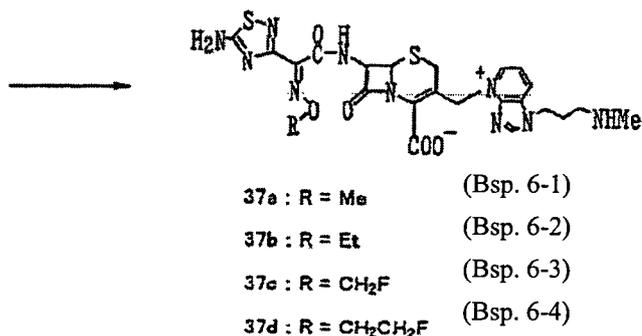
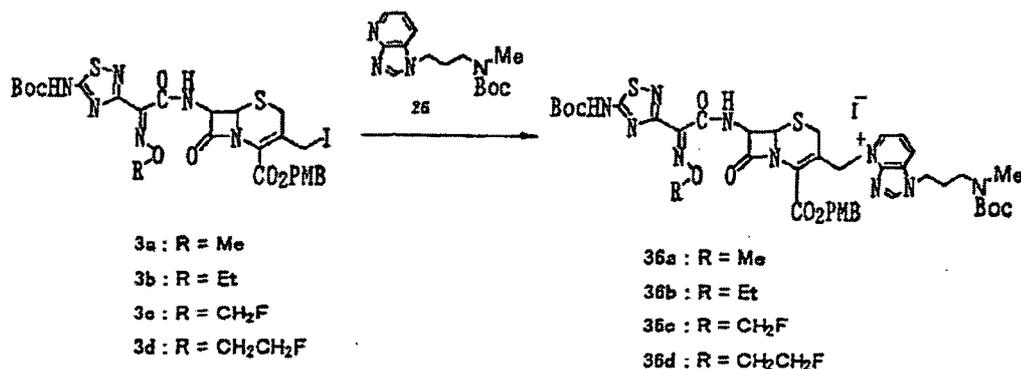
¹H-NMR (D₂O) δ: 2,38 (2H, m), 3,13 (2H, t, J = 8,2 Hz), 3,30, 3,63 (2H, ABq, J = 18,0 Hz), 4,70 (6H, m), 5,23 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,62, 5,90 (2H, ABq, J = 14,3 Hz), 5,85 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,6 Hz), 8,80 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,84 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,88 (1H, s)

Elementaranalyse als C₂₃H₂₅N₁₀O₅S₂F·1,1HCl·4,5H₂O

berechn.: C, 38,06; H, 4,87; N, 19,30; S, 8,84; F, 2,62; Cl, 5,37

gefunden: C, 38,02; H, 4,86; N, 19,16; S, 8,65; F, 2,41; Cl, 5,46

[0100] Die Reaktionsschemata von Beispiel 6-1 bis Beispiel 6-4 sind nachstehend gezeigt.



Beispiel 6-1

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 26 (0,59 g, 2,03 mmol) in 15 ml MeCN wurde Verbindung 3a (1,66 g, 1,3 Äq.) unter Rühren bei Raumtemperatur gegeben, und das Gemisch wurde 1,5 Std. weiter gerührt. 80 ml Et₂O zu dem Reaktionsgemisch gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 36a (1,67 g, Ausbeute: 79%) erhalten wurde.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1,36 (9H, s), 1,50 (9H, s), 2,10 (2H, m), 2,80 (2H, s), 3,23 (2H, m), 3,45 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,45 (2H, m), 5,09 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,29 (2H, s), 5,59, 6,09 (2H, ABq, J = 14,6 Hz), 5,93 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 5,2 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 6,2 Hz), 8,86 (1H, d, J = 6,2 Hz), 9,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,10 (1H, s), 9,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,6 (1H, s)
IR (Nujol) cm⁻¹: 1770, 1710, 1680, 1550, 1460, 1375

(2) Die Verbindung 36a (1,65 g, 1,59 mmol) wurde in 30 ml CH₂Cl₂ und 8 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde auf -20°C gekühlt. Anisol (2,08 ml, 12 Äq.) und eine AlCl₃-MeNO₂-Lösung (1 M, 15,9 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. bei -5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in ein Gemisch aus 35 ml 0,25 N HCl und 70 ml Et₂O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 120 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 37a (0,43 g, 39%) erhalten wurde.

¹H-NMR (D₂O) δ: 2,40 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,17 (2H, t, J = 8,2 Hz), 3,30, 3,64 (2H, ABq, J = 17,9 Hz), 4,05 (3H, s), 4,64 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,62, 5,89 (2H, ABq, J = 14,6 Hz), 5,85 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 6,6 Hz), 8,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,84 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,88 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 1773, 1669, 1611, 1525, 1389

Elementaranalyse als C₂₃H₂₆N₁₀O₅S₂·1,1HCl·3,9H₂O

berechn.: C, 39,63; H, 5,05; N, 20,10; S, 9,20; Cl, 5,59

gefunden: C, 39,68; H, 5,07; N, 20,31; S, 9,27; Cl, 5,40

Beispiel 6-2

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 26 (0,54 g, 1,86 mmol) in 8 ml DMF wurde Verbindung 3b (1,69 g, 1,2 Äq.) unter Rühren und Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam zu 300 ml Et₂O gegeben, und dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 36b (1,90 g, 96%) erhalten wurde.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,36 (9H, s), 1,51 (9H, s), 2,18 (2H, m), 2,80 (3H, s), 3,45 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,47 (2H, m), 5,10 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,29 (2H, s), 6,10, 5,59 (2H, ABq, J = 14,3 Hz), 5,95 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 5,2 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 6,4 Hz), 8,86 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,10 (1H, s), 9,67 (1H, s), 12,59 (1H, s)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1790, 1715, 1545, 1460, 1380

(2) Die Verbindung 36b (1,89 g, 1,8 mmol) wurde in 36 ml CH₂Cl₂ und 12 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde auf -20°C gekühlt. Anisol (2,35 ml, 12 Äq.) und eine AlCl₃-MeNO₂-Lösung (1 M, 18 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. bei -5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus 80 ml 0,25 N HCl und 160 ml Et₂O gegossen, dann wurde die Wasserschicht getrennt, mit 120 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 37b (0,40 g, 31%) erhalten wurde.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,41 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,17 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,31, 3,64 (2H, ABq, J = 18,2 Hz), 4,32 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 5,24 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,64, 5,90 (2H, ABq, J = 14,7 Hz), 5,85 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 6,3 Hz), 8,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,85 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,88 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 1774, 1616, 1525, 1387

Elementaranalyse als C₂₄H₂₈N₁₀O₅S₂·1,3HCl·4,1H₂O

berechn.: C, 39,93; H, 5,24; N, 19,40; S, 8,88; Cl, 6,38

gefunden: C, 39,90; H, 5,15; N, 19,37; S, 8,84; Cl, 6,59

Beispiel 6-3

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 26 (0,63 g, 2,17 mmol) in 8 ml DMF wurde Verbindung 3c (1,99 g, 1,2 Äq.) unter Rühren und Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren langsam zu 500 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 36c (2,42 g) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,36 (9H, s), 1,51 (9H, s), 2,18 (2H, m), 2,80 (3H, s), 3,30 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,48 (2H, t, J = 7,8 Hz), 5,13 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,29 (2H, s), 6,11, 5,60 (2H, ABq, J = 14,3 Hz), 5,81 (2H, d, J = 55,3 Hz), 5,95 (1H, m), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 6,0 Hz), 8,87 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,05 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,11 (1H, s), 9,87 (1H, s), 12,7 (1H, s)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1785, 1710, 1545, 1460, 1245

(2) Die Verbindung 36c (2,37 g, 2,25 mmol) wurde in 40 ml CH₂Cl₂ und 20 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde mit Eis gekühlt. Anisol (2,94 ml, 12 Äq.) und TiCl₄ (2,47 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 120 ml 0,25 N HCl und 240 ml Et₂O gegossen, dann wurde die Wasserschicht getrennt, mit 300 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass das Hydrochlorid der Verbindung 37c (0,40 g, 31%) erhalten wurde.

¹H-NMR (D₂O) δ: 2,40 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,17 (2H, t, J = 8,2 Hz), 3,29, 3,64 (2H, ABq, J = 18,0 Hz), 4,63 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,24 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,63, 5,90 (2H, ABq, J = 14,2 Hz), 5,82 (2H, d, J = 54,2 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,2 Hz), 8,79 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,85 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,87 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 1774, 1671, 1617, 1525, 1393

Elementaranalyse als C₂₃H₂₅N₁₀O₅S₂F·1,4HCl·4,1H₂O

berechn.: C, 37,87; H, 4,78; N, 19,20; S, 8,79; F, 2,60; Cl, 6,80

gefunden: C, 37,82; H, 4,76; N, 19,35; S, 8,60; F, 2,80; Cl, 6,66

Beispiel 6-4

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 26 (0,66 g, 2,27 mmol) in 5 ml MeCN wurde eine Lösung von Verbindung 3d (2,29 g, 1,3 Äq.) in 10 ml MeCN unter Rühren bei Raumtemperatur gegeben, und das Gemisch wurde 1,5 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, und 70 ml Et₂O

wurden zu dem Rückstand gegeben, gefolgt von Filtrieren, so dass Verbindung 36d (2,65 g) als Pulver erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,36 (9H, s), 1,50 (9H, s), 2,15 (2H, m), 2,80 (3H, s), 3,23 (2H, m), 3,45 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,35 (2H, m), 4,50 (4H, m), 5,09 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,29 (2H, s), 6,11, 5,59 (2H, ABq, $J = 13,9$ Hz), 5,95 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 5,2 Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,38 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,96 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 5,8 Hz), 8,86 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 9,04 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 9,10 (1H, s), 9,74 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 12,62 (1H, s)
 IR (Nujol) cm^{-1} : 1782, 1710, 1680, 1545, 1515, 1460

(2) Die Verbindung 36d (2,65 g, 2,48 mmol) wurde in 45 ml CH_2Cl_2 und 20 ml MeNO_2 gelöst, und das Gemisch wurde mit Eis gekühlt. Anisol (3,24 ml, 12 Äq.) und TiCl_4 (2,73 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 60 ml 0,25 N HCl und 120 ml Et_2O unter Rühren gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 300 ml Et_2O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 37d (0,48 g, 31%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2,43 (2H, m), 2,75 (3H, s), 3,19 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 3,32, 3,65 (2H, ABq, $J = 18,0$ Hz), 4,66 (6H, m), 5,26 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,65, 5,92 (2H, ABq, $J = 14,6$ Hz), 5,87 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 6,3 Hz), 8,81 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,87 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 8,89 (1H, s)

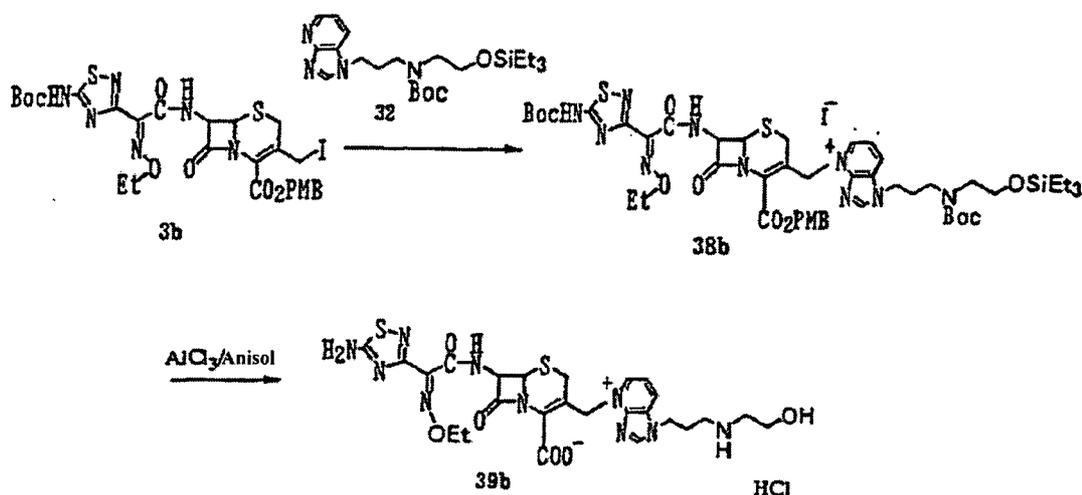
IR (KBr) cm^{-1} : 1774, 1671, 1615, 1526, 1387

Elementaranalyse als $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_{10}\text{O}_5\text{S}_2\text{F} \cdot 1,1\text{HCl} \cdot 4,0\text{H}_2\text{O}$

berechn.: C, 39,44; H, 4,99; N, 19,17; S, 8,77; F, 2,60; Cl, 5,34

gefunden: C, 39,46; H, 5,02; N, 19,48; S, 8,71; F, 2,56; Cl, 5,36

Beispiel 7



(1) Zu einer Lösung von Verbindung 32 (0,78 g, 1,79 mmol) in 17 ml MeCN wurde Verbindung 3b (1,50 g, 1,1 Äq.) unter Rühren bei Raumtemperatur gegeben, und das Gemisch wurde 1,5 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, und 80 ml Et_2O wurden zu dem Rückstand gegeben, gefolgt von Filtrieren, so dass Verbindung 38b (1,77 g, 83%) als Pulver erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 0,54 (6H, q, $J = 8,1$ Hz), 0,89 (9H, t, $J = 8,1$ Hz), 1,24 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,38 (9H, s), 1,51 (9H, s), 2,10 (2H, m), 3,25 (8H, m), 3,60 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,20 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 4,45 (2H, m), 5,10 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,29 (2H, s), 5,59, 6,10 (2H, ABq, $J = 14,4$ Hz), 5,94 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 4,8 Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,38 (2H, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz, 5,4 Hz), 8,86 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 9,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 9,10 (1H, s), 9,67 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 12,59 (1H, s)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1770, 1710, 1680, 1540, 1455, 1370

(2) Die Verbindung 38b (1,75 g, 1,47 mmol) wurde in 28 ml CH_2Cl_2 und 7 ml MeNO_2 gelöst, und das Gemisch wurde auf -20°C gekühlt. Anisol (1,91 ml, 12 Äq.) und eine $\text{AlCl}_3\text{-MeNO}_2$ -Lösung (1 M, 14,7 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. bei -5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus 35 ml 0,25 N HCl und 70 ml Et_2O gegossen, dann wurde die Wasserschicht getrennt, mit 120 ml Et_2O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 39b (0,13 g, 12%) erhalten wurde.

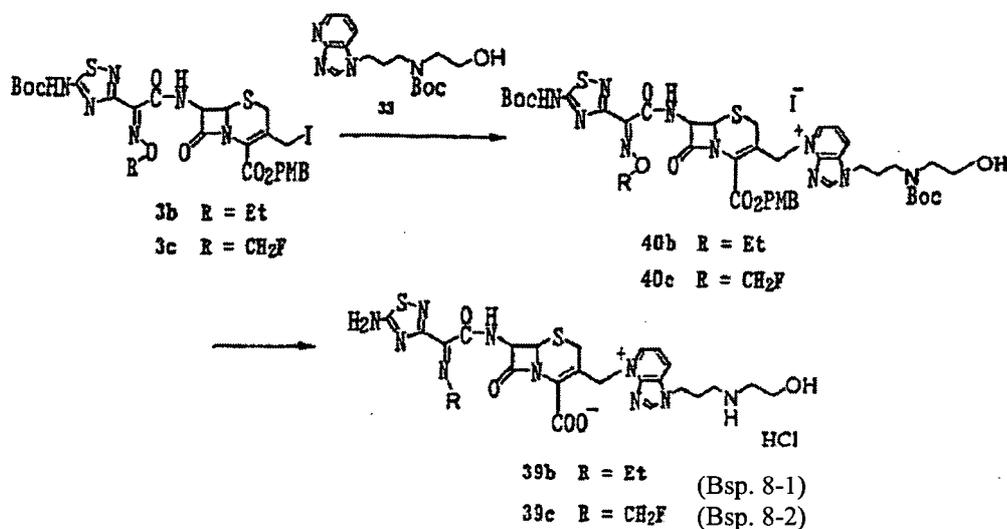
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,30 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,42 (2H, m), 3,22 (4H, m), 3,31, 3,64 (2H, ABq, $J = 18,2$ Hz), 3,83 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,33 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,62, 5,90 (2H, ABq, $J = 14,6$ Hz), 5,86 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 6,6 Hz), 8,80 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,84 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 8,88 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 1773, 1669, 1611, 1527, 1388

Elementaranalyse als $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 1,1\text{HCl} \cdot 5,2\text{H}_2\text{O}$

berechn. C, 39,27; H, 5,48; N, 18,32; S, 8,39; Cl, 5,10
 gefunden C, 39,24; H, 5,59; N, 18,13; S, 8,39; Cl, 5,32

[0101] Die Reaktionsschemata von Beispiel 8-1 bis Beispiel 8-2 sind nachstehend gezeigt.



Beispiel 8-1

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 33 (1,9 g, 5,93 mmol) in 57 ml MeCN wurde eine Lösung von Verbindung 3b (1,50 g, 1,1 Äq.) in 20 ml MeCN unter Rühren bei Raumtemperatur gegeben, und das Gemisch wurde 3 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde unter Rühren zu 500 ml (i-Pr)₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 40b (6,07 g, 85%) erhalten wurde.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1,24 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,36 (9H, s), 1,51 (9H, s), 2,12 (2H, m), 3,35 (8H, m), 3,77 (3H, s), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,45 (2H, m), 5,10 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,29 (2H, s), 5,59, 6,11 (2H, ABq, J = 14,5 Hz), 5,94 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 4,9 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 7,7 Hz, 6,2 Hz), 8,86 (1H, d, J = 6,2 Hz), 9,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 9,10 (1H, s), 9,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,58 (1H, s)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1790, 1715, 1545, 1460, 1380

(2) Die Verbindung 40b (6,05 g, 5,6 mmol) wurde in 120 ml CH₂Cl₂ und 86 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde auf -20°C gekühlt. Anisol (7,30 ml, 12 Äq.) und eine AlCl₃-MeNO₂-Lösung (1 M, 56 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. bei -5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in 120 ml 0,25 N HCl und 240 ml Et₂O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 120 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 39b (1,81 g, 42%) erhalten wurde. Die physikalischen Daten waren identisch zu denen von Beispiel 7.

Beispiel 8-2

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 33 (0,70 g, 2,2 mmol) in 30 ml MeCN wurde eine Lösung von Verbindung 3c (1,85 g, 1,1 Äq.) in 7 ml MeCN unter Rühren bei Raumtemperatur gegeben, und das Gemisch wurde für 3 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde unter Rühren zu 200 ml i-Pr₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 40c (2,01 g, 84%) erhalten wurde.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1,36 (9H, s), 1,51 (9H, s), 2,12 (2H, m), 3,35 (8H, m), 3,77 (3H, s), 4,47 (2H, m), 5,12 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,29 (2H, s), 5,60, 6,11 (2H, ABq, J = 14,3 Hz), 5,81 (2H, d, J = 55,0 Hz), 5,96 (1H, m), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,3 Hz), 8,86 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,03 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,10 (1H, s), 9,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 12,65 (1H, s)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1785, 1710, 1545, 1460, 1245

(2) Die Verbindung 40c (2,01 g, 1,86 mmol) wurde in 34 ml CH₂Cl₂ und 17 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde mit Eis gekühlt. Anisol (2,4 ml, 12 Äq.) und TiCl₄ (2,0 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in 40 ml 0,25 N HCl und 90 ml Et₂O gegossen, dann wurde die Wasserschicht getrennt, mit 300 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 39c (0,49 g, 35%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2,44 (2H, m), 3,22 (4H, m), 3,30, 3,65 (2H, ABq, $J = 16,0$ Hz), 3,84 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,63, 5,89 (2H, ABq, $J = 15,3$ Hz), 5,84 (2H, d, $J = 54,2$ Hz), 5,87 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 7,89 (1H, dd, 8,2 Hz, 6,4 Hz), 8,80 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,86 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,88 (1H, s)

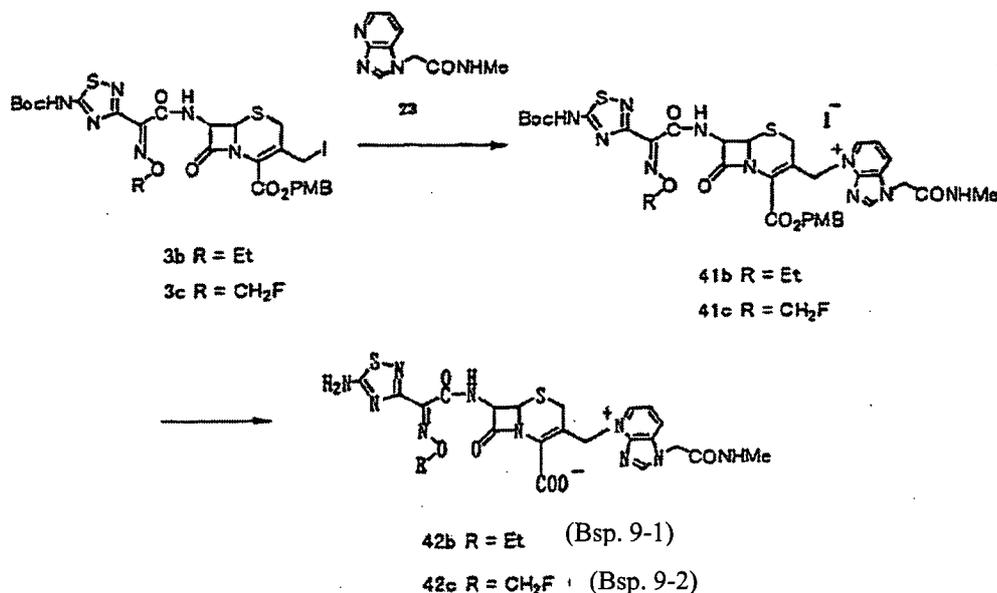
IR (KBr) cm^{-1} : 1778, 1675, 1616, 1525, 1386

Elementaranalyse als $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_2\text{F} \cdot 1,1\text{HCl} \cdot 4,0\text{H}_2\text{O}$

berechn.: C, 38,60; H, 4,87; N, 18,75; S, 8,59; F, 2,54; Cl, 5,22

gefunden: C, 38,67; H, 4,84; N, 18,57; S, 8,24; F, 2,37; Cl, 5,13

[0102] Die Reaktionsschemata von Beispiel 9-1 bis Beispiel 9-2 sind nachstehend gezeigt.



Beispiel 9-1

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 23 (247 mg, 1,3 mmol) in 7 ml DMF wurde Verbindung 3b (1,28 g, 1,3 Äq.) unter Rühren und Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam unter Rühren zu 400 ml Et_2O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 41b (1,32 g) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1,24 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,51 (9H, s), 2,68 (3H, d, $J = 4,6$ Hz), 3,54 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,20 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 5,15 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,27 (2H, s), 5,59, 6,14 (2H, ABq, $J = 14,8$ Hz), 5,93 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 5,0 Hz), 6,93 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,96 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz, 5,6 Hz), 8,38 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,87 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 9,00 (1H, s), 9,68 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 12,59 (1H, s)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1785, 1715, 1680, 1550, 1460

(2) Die Verbindung 41b (1,31 g, 1,38 mmol) wurde in 28 ml CH_2Cl_2 und 9 ml MeNO_2 gelöst, und das Gemisch wurde auf -20°C gekühlt. Anisol (1,8 ml, 12 Äq.) und einer AlCl_3 - MeNO_2 -Lösung (1 M, 13,8 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. bei -5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in 70 ml 0,25 N HCl und 140 ml Et_2O gegossen, dann wurde die Wasserschicht getrennt, mit 120 ml Et_2O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 42b (0,45 g, 49%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,29 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,81 (3H, s), 3,28, 3,61 (2H, ABq, $J = 18,1$ Hz), 4,31 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 5,22 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,34 (2H, s), 5,67, 5,91 (2H, ABq, $J = 14,8$ Hz), 5,86 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 6,2 Hz), 8,66 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,83 (1H, s), 8,90 (1H, d, $J = 6,2$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} : 1773, 1673, 1613, 1385

Elementaranalyse als $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_{11}\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 3,7 \text{H}_2\text{O}$

berechn.: C, 41,40; H, 4,74; N, 20,99; S, 9,61

gefunden: C, 41,37; H, 4,69; N, 21,34; S, 9,56

Beispiel 9-2

(1) Zu einer Lösung von Verbindung 23 (476 mg, 2,5 mmol) in 10 ml DMF wurde Verbindung 3c (2,29 g, 1,2 Äq.) unter Rühren und Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam zu 500 ml Et_2O gegeben, dann wurde der Niederschlag filt-

riert, so dass Verbindung 41c (2,81 g) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1,51 (9H, s), 2,68 (3H, d, $J = 4,2$ Hz), 3,5 (2H, m), 3,77 (3H, s), 5,15 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,27 (2H, s), 5,59, 6,14 (2H, ABq, $J = 15,0$ Hz), 5,82 (2H, d, $J = 56,0$ Hz), 5,96 (1H, m), 6,93 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,96 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz, 5,6 Hz), 8,37 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,87 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,90 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 9,01 (1H, s), 12,67 (1H, s)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1780, 1705, 1660, 1455, 1370

(2) Die Verbindung 41c (2,38 g, 2,5 mmol) wurde in 50 ml CH_2Cl_2 und 25 ml MeNO_2 gelöst, und das Gemisch wurde mit Eis gekühlt. Anisol (3,26 ml, 12 Äq.) und TiCl_4 (2,75 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in 200 ml 0,25 N HCl und 300 ml Et_2O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 300 ml Et_2O gewaschen und mit HP-20SS-Chromatographie gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 42c (0,60 g, 36%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2,81 (3H, s), 3,26, 3,61 (2H, ABq, $J = 18,1$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,33 (2H, s), 5,67, 5,91 (2H, ABq, $J = 14,8$ Hz), 5,82 (2H, d, $J = 53,4$ Hz), 5,85 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 5,8 Hz), 8,65 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,82 (1H, s), 8,90 (1H, d, $J = 5,8$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} : 1774, 1675, 1613, 1527, 1387

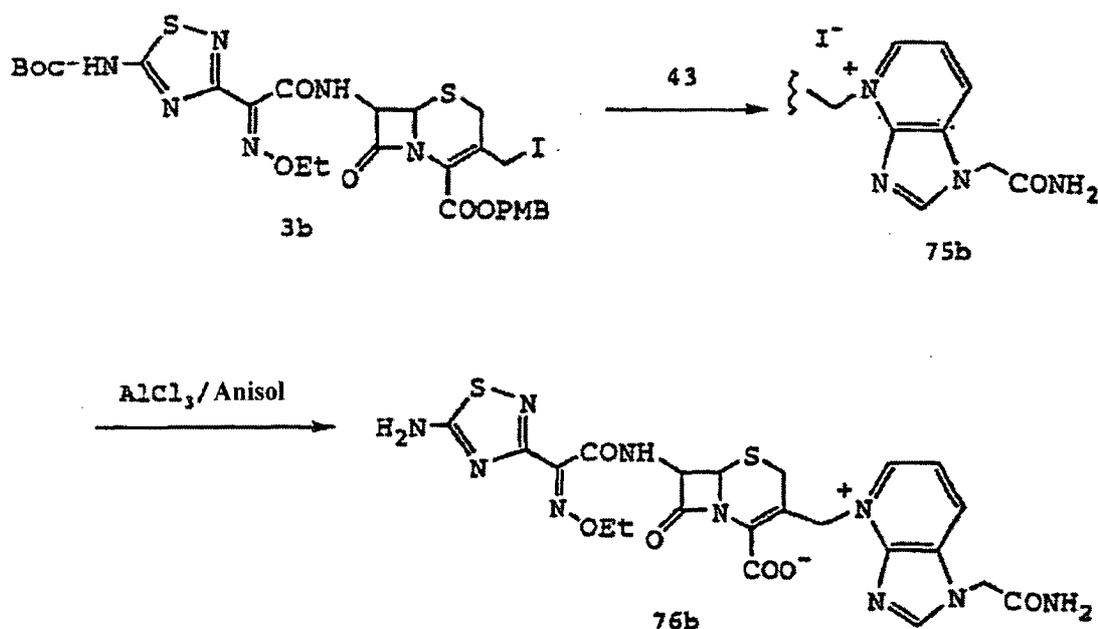
Elementaranalyse als $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_2\text{F}\cdot 3,2\text{H}_2\text{O}$

berechn.: C, 39,90; H, 4,17; N, 21,15; S, 9,68; F, 2,87

gefunden: C, 39,91; H, 4,25; N, 21,32; S, 9,84; F, 2,68

[0103] Die Verbindungen der nachstehend gezeigten Beispiele 10 bis 33 wurden mit Hilfe der in den Bezugsbeispielen 13 bis 33 erhaltenen Materialien synthetisiert.

Beispiel 10



(1) Zu einer Lösung von Verbindung 43 (0,264 g, 1,5 mmol) aus Bezugsbeispiel 13 in 7 ml DMF wurde eine Lösung von Verbindung 3b (1,48 g, 1,3 Äq.) in 4 ml MeCN unter Rühren und Kühlen mit Eis gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Std. gerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde das MeCN unter reduziertem Druck verdampft, und der Rückstand wurde unter Rühren langsam zu 400 ml Et_2O gegeben. Der Niederschlag wurde filtriert, so dass Verbindung 75b (1,41 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,24 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,51 (9H, s), 3,77 (3H, s), 4,20 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,28 (2H, m), 5,58, 6,14 (2H, ABq, $J = 14,6$ Hz), 5,93 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 5 Hz), 6,93 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,96 (2H, m), 8,88 (1H, m), 9,01 (1H, s), 9,68 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 12,59 (1H, s)

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3250, 1780, 1710, 1680, 1550, 1390

(2) Die Verbindung 75b (1,40 g, 1,5 mmol) wurde in 30 ml CH_2Cl_2 und 10 ml MeNO_2 gelöst, und das Gemisch wurde unter Rühren auf -20°C gekühlt. Anisol (1,95 ml, 12 Äq.) und eine AlCl_3 - MeNO_2 -Lösung (1 M, 15 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 30 min bei -5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in 70 ml 0,25 N HCl und 140 ml Et_2O gegossen. Die Wasserschicht wurde ge-

trennt, mit 140 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 76b (0,42 g, Ausbeute 43%) erhalten wurde.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 3,28, 3,61 (2H, ABq, J = 18 Hz), 4,31 (2H, q, J = 7 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,40 (2H, s), 5,66, 5,91 (2H, ABq, J = 14,6 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 6,2 Hz, 8,4 Hz), 8,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,83 (1H, s), 8,90 (1H, d, J = 6,2 Hz)

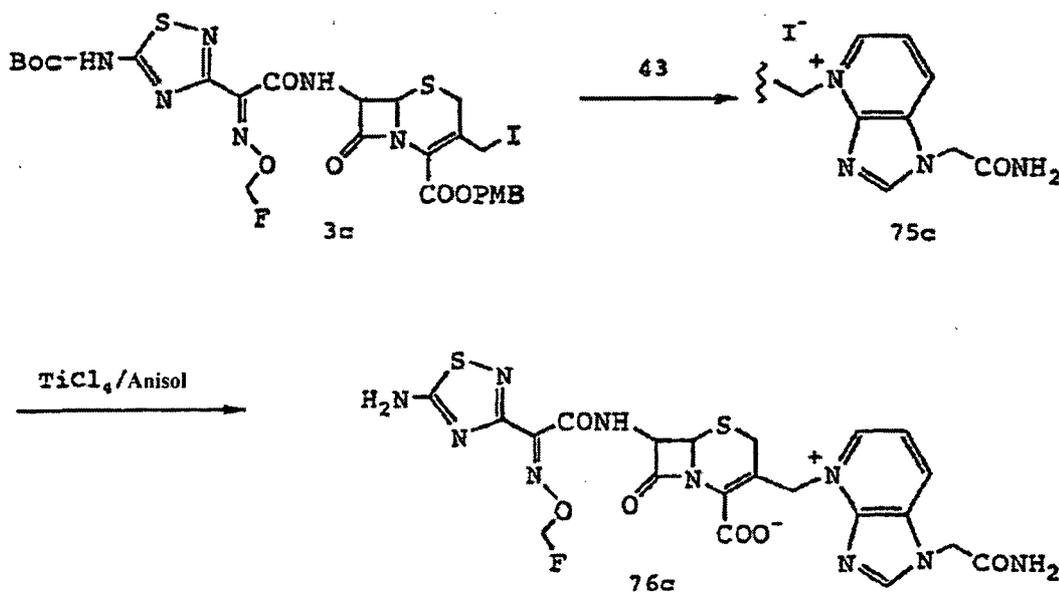
IR (KBr) cm⁻¹: 1770, 1684, 1613, 1525

Elementaranalyse als C₂₂H₂₂N₁₀O₆S₂·3,5H₂O

berechn.: C, 40,67; H, 4,50; N, 21,56; S, 9,87

gefunden: C, 40,66; H, 4,18; N, 21,39; S, 9,92

Beispiel 11



(1) Zu einer Lösung von Verbindung 43 (0,529 g, 3 mmol) aus Bezugsbeispiel 13 in 14 ml DMF wurde eine Lösung von Verbindung 3c (2,38 g, 1,2 Äq.) in 3 ml MeCN unter Rühren und Kühlen mit Eis gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 Std. gerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde das MeCN unter reduziertem Druck verdampft, und der Rückstand wurde unter Rühren langsam zu 600 ml Et₂O gegeben. Der Niederschlag wurde filtriert, so dass Verbindung 75c (2,64 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,51 (9H, s), 3,77 (3H, s), 5,15 (1H, d, J = 5 Hz), 5,26 (2H, m), 5,59, 6,12 (2H, ABq, J = 14,5 Hz), 5,82 (2H, d, J = 56,4 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, s), 7,93 (3H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,88 (1H, m), 9,01 (1H, s), 9,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,66 (1H, s)

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1775, 1715, 1670, 1545, 1385

(2) Die Verbindung 75c (2,63 g, 3,14 mmol) wurde in 60 ml CH₂Cl₂ und 30 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Rühren gekühlt. Anisol (4,09 ml, 12 Äq.) und TiCl₄ (3,45 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in ein Gemisch aus 200 ml 0,25 N HCl und 280 ml Et₂O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 280 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Der eluierte Teil wurde lyophilisiert, so dass Verbindung 76c (0,50 g, Ausbeute 25%) erhalten wurde.

¹H-NMR (D₂O) δ: 3,26, 3,61 (2H, ABq, J = 18,0 Hz), 5,23 (2H, d, J = 5 Hz), 5,39 (2H, s), 5,65, 5,90 (2H, ABq, J = 14,0 Hz), 5,81 (2H, d, J = 53,6 Hz), 5,86 (1H, d, J = 5 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 6,2 Hz), 8,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,82 (1H, s), 8,90 (1H, d, J = 6,2 Hz)

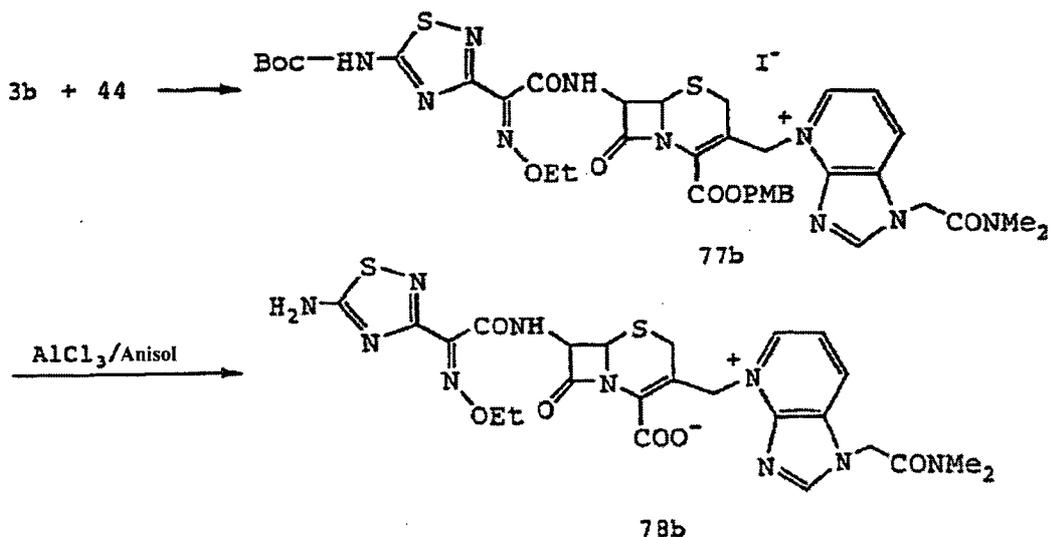
IR (KBr) cm⁻¹: 1770, 1684, 1614, 1525, 1487, 1463

Elementaranalyse als C₂₁H₁₉N₁₀O₆S₂F·3,6H₂O

berechn.: C, 38,48; H, 4,03; N, 21,37; S, 9,78; F, 2,90

gefunden: C, 38,46; H, 3,73; N, 21,16; S, 9,55; F, 2,74

Beispiel 12



(1) Die Verbindung 44 (0,245 g, 1,2 mmol) aus Bezugsbeispiel 14 und Verbindung 3b (1,18 g, 1,3 Äq.) wurden in 8 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam zu 300 ml Et₂O gegeben dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 77b (1,26 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,51 (9H, s), 2,91 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,20 (2H, q, J = 7 Hz), 5,14 (1H, d, J = 5 Hz), 5,25, 5,31 (2H, ABq, J = 12,2 Hz), 5,59 (4H, m), 5,93 (1H, dd, J = 5 Hz), 5,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (2H, m), 8,89 (1H, m), 8,93 (1H, s), 9,68 (1H, d, J = 8,2 Hz), 12,59 (1H, s)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1785, 1715, 1660, 1545, 1460, 1379

(2) Die Verbindung 77b (1,24 g, 1,29 mmol) wurde in 26 ml CH₂Cl₂ und 8 ml CH₃NO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Rühren gekühlt. Anisol (1,68 ml, 12 Äq.) und eine AlCl₃/MeNO₂-Lösung (1 M, 12,9 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 30 min. bei -5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in ein Gemisch aus 70 ml 0,25 N HCl und 140 ml Et₂O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 140 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 78b (0,37 g, Ausbeute 45%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 2,30 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,27, 3,61 (2H, ABq, J = 19,6 Hz), 4,31 (2H, q, J = 7 Hz), 5,22 (1H, d, J = 5 Hz), 5,58 (2H, s), 5,66, 5,90 (2H, ABq, J = 14,8 Hz), 5,86 (1H, d, J = 5 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6 Hz), 8,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,76 (1H, s), 8,89 (1H, d, J = 6 Hz)

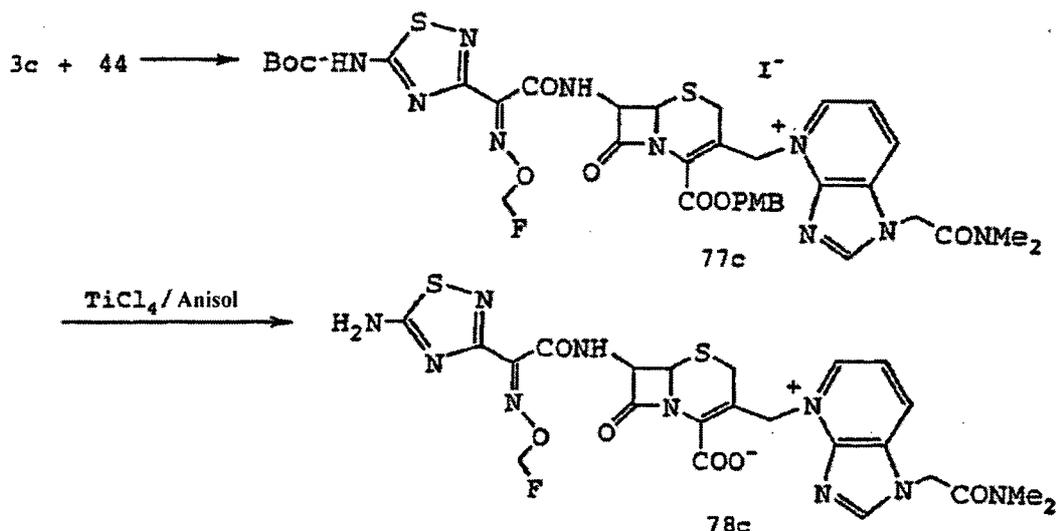
IR (KBr) cm⁻¹: 1774, 1654, 1524, 1463, 1384

Elementaranalyse als C₂₄H₂₆N₁₀O₆S₂·4,2H₂O

berechn.: C, 41,76; H, 5,02; N, 20,29; S, 9,29

gefunden: C, 41,83; H, 4,94; N, 20,47; S, 9,47

Beispiel 13



(1) Die Verbindung 44 (0,408 g, 2 mmol) aus Bezugsbeispiel 14 und Verbindung 3c (1,83 g, 1,2 Äq.) wurden in 13 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam zu 500 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 77c (2,05 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,52 (9H, S), 2,91 (3H, S), 3,15 (3H, S), 3,77 (3H, S), 5,16 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,30 (2H, m), 6,00 (2H, m), 5,8 (2H, d, J = 55 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (2H, m), 8,87 (1H, m), 8,93 (1H, S), 12,67 (1H, S)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1785, 1710, 1660, 1460, 1379

(2) Die Verbindung 77c (2,03 g, 2 mmol) wurde in 40 ml CH₂Cl₂ und 20 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Rühren gekühlt. Anisol (2,61 ml, 12 Äq.) und TiCl₄ (2,20 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in ein Gemisch aus 200 ml 0,25 N HCl und 300 ml Et₂O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 300 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 78c (0,27 g, Ausbeute 20%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 3,0 (3H, S), 3,21 (3H, S), 3,26, 3,61 (2H, ABq, J = 18,1 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,58 (2H, S), 5,81 (2H, d, J = 54,2 Hz), 5,66, 5,90 (2H, ABq, J = 14,8 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,2 Hz), 8,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,76 (1H, S), 8,89 (1H, d, J = 6,2 Hz)

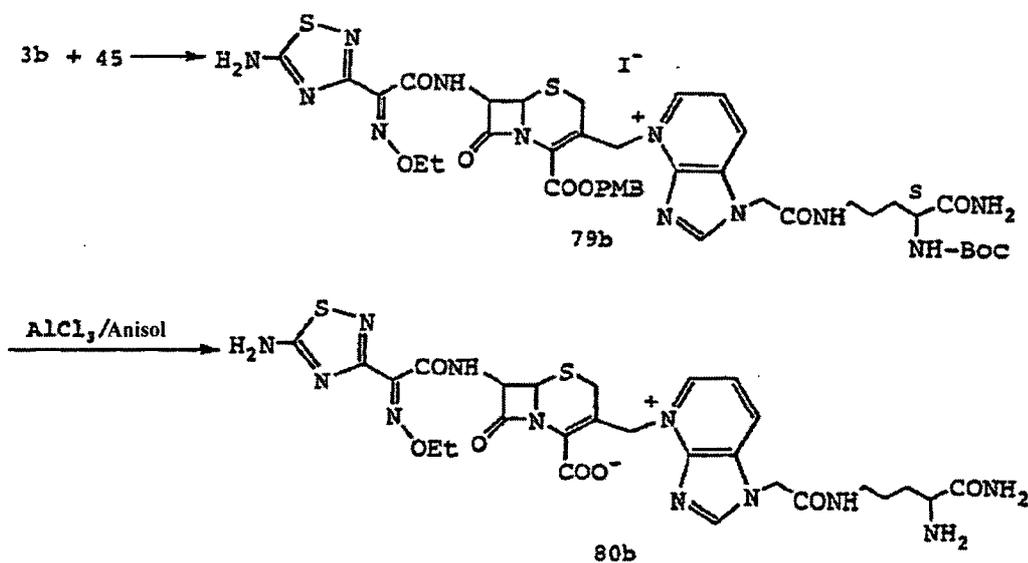
IR (KBr) cm⁻¹: 1773, 1651, 1527, 1491, 1463, 1394

Elementaranalyse als C₂₃H₂₃N₁₀O₆S₂F·4,1H₂O

berechn.: C, 39,89; H, 4,54; N, 20,23; S, 9,26; F, 2,74

gefunden: C, 39,93; H, 4,58; N, 20,40; S, 9,34; F, 2,68

Beispiel 14



(1) Die Verbindung 45 (0,507 g, 1,3 mmol) aus Bezugsbeispiel 15 und Verbindung 3b (1,28 g, 1,3 Äq.) wurden in 8 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 16 Std. bei 3°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu 300 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 79b (1,16 g, Ausbeute 78%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 125 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40 (9H, S), 1,51 (9H, S), 3,78 (3H, S), 4,22 (2H, q, t = 7 Hz), 5,15 (1H, q, J = 5 Hz), 5,60, 6,15 (2H, ABq, J = 14,2 Hz), 5,95 (1H, dd, J = 9 Hz, 5 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,95 (1H, m), 8,88 (1H, m), 9,02 (1H, S), 9,68 (1H, d, J = 9 Hz), 12,6 (1H, S)
IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1780, 1715, 1680, 1545, 1515

(2) Die Verbindung 79b (1,16 g, 1,01 mmol) wurde in 20 ml CH₂Cl₂ und 7 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (1,32 ml, 12 Äq.) und eine AlCl₃/MeNO₂-Lösung (1 M, 10,1 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in ein Gemisch aus 50 ml 0,25 N HCl und 100 ml Et₂O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 100 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 80b (0,12 g, Ausbeute 15%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 4,30 (2H, d, J = 7 Hz), 5,20 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,33 (2H, S), 5,63, 5,89 (2H, ABq, J = 14,6 Hz), 5,84 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,80 (1H, S), 8,88 (1H, d, J = 6,6 Hz)

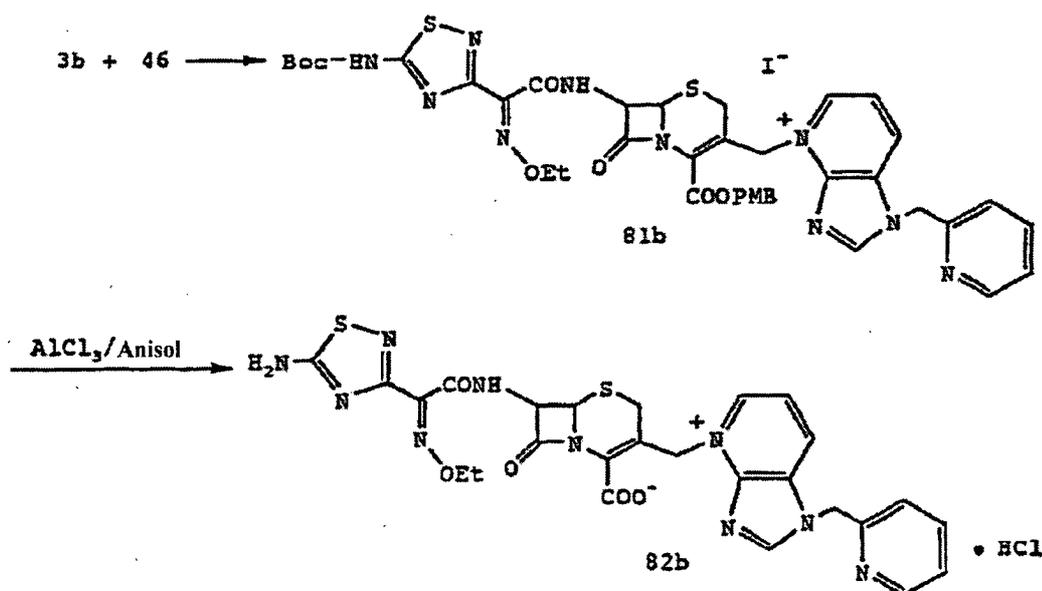
IR (KBr) cm⁻¹: 1772, 1671, 1612, 1526, 1462, 1385

Elementaranalyse als C₂₇H₃₂N₁₂O₇S₂·4,6H₂O

berechn.: C, 41,92; H, 4,07; N, 21,73; S, 8,29

gefunden: C, 41,41; H, 5,09; N, 21,26; S, 8,47

Beispiel 15



(1) Die Verbindung 46 (0,318 g, 1,51 mmol) aus Bezugsbeispiel 16 und Verbindung 3b (1,38 g, 1,2 Äq.) wurden in 7 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde für 45 min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu 300 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 81b (1,48 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,51 (9H, S), 3,76 (3H, S), 4,20 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,11 (1H, d, J = 5 Hz), 5,29 (2H, m), 5,60, 6,14 (2H, ABq, J = 18,6 Hz), 6,0 (3H, m), 6,93 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,89 (4H, m), 8,50 (1H, m), 8,9 (2H, m), 9,19 (1H, S), 9,67 (1H, d, J = 8,2 Hz), 12,59 (1H, S)

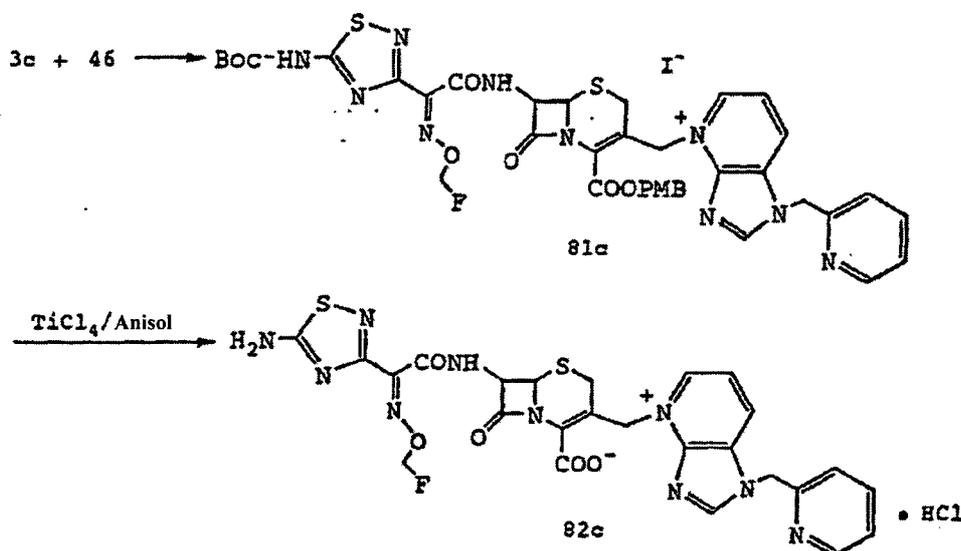
IR (Nujol) cm⁻¹: 1790, 1715, 1675, 1550, 1461, 1380

(2) Die Verbindung 81b (1,46 g, 1,5 mmol) wurde in 30 ml CH₂Cl₂ und 10 ml MeNO₂ und unter Kühlen und Rühren gelöst. 1,97 ml Anisol (12 Äq.) und eine AlCl₃/MeNO₂-Lösung (1 M, 15 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in 70 ml 0,25 N HCl und 140 ml Et₂O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 140 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 82b (0,40 g, Ausbeute 38%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,32, 3,64 (2H, ABq, J = 18,2 Hz), 4,32 (2H, q, J = 7,4 Hz), 5,24 (1H, d, J = 5 Hz), 5,69, 5,94 (2H, ABq, J = 14,6 Hz), 5,86 (1H, d, J = 5 Hz), 5,95 (2H, S), 7,59 (2H, m), 7,82 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,2 Hz), 8,06 (1H, m), 8,52 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,89 (1H, d, J = 6,2 Hz),

8,98 (1H, S),
 IR (KBr) cm^{-1} : 1776, 1672, 1617, 1525, 1483, 1461, 1438
 Elementaranalyse als $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0,3\text{HCl}, 3,6\text{H}_2\text{O}$
 berechn.: C, 44,84; H, 4,56; N, 20,11; S, 9,21; Cl, 1,53
 gefunden: C, 44,80; H, 4,58; N, 20,13; S, 9,05; Cl, 1,69

Beispiel 16



(1) Zu einer Lösung von Verbindung 46 (0,42 g, 2 mmol) aus Bezugsbeispiel 16 wurde Verbindung 3c (1,83 g, 1,2 Äq.) in 8 ml DMF gegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu 300 ml Et_2O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 81c (2,12 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,51 (9H, S), 3,76 (3H, S), 5,13 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,28 (2H, m), 5,66 (3H, m), 5,92 (3H, m), 6,92 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,93 (2H, m), 8,49 (1H, m), 8,84 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,94 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 9,20 (1H, S), 12,7 (1H, S)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1785, 1710, 1655, 1540, 1459, 1375

(2) Die Verbindung 81c (2,11 g, 2,17 mmol) wurde in 40 ml CH_2Cl_2 und 20 ml MeNO_2 unter Rühren und Kühlen gelöst. Anisol (2,83 ml, 12 Äq.) und TiCl_4 (2,38 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in 120 ml 0,25 N HCl und 250 ml Et_2O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 250 ml Et_2O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 82c (0,34 g, Ausbeute 22%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 3,31, 3,64 (2H, ABq, $J = 17,4$ Hz), 5,24 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,69, 5,94 (2H, ABq, $J = 14,6$ Hz), 5,88 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,83 (2H, d, $J = 58$ Hz), 5,97 (1H, S), 7,62 (2H, m), 7,80 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 6,2 Hz), 8,11 (1H, m), 8,54 (2H, m), 8,88 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 8,97 (1H, S)

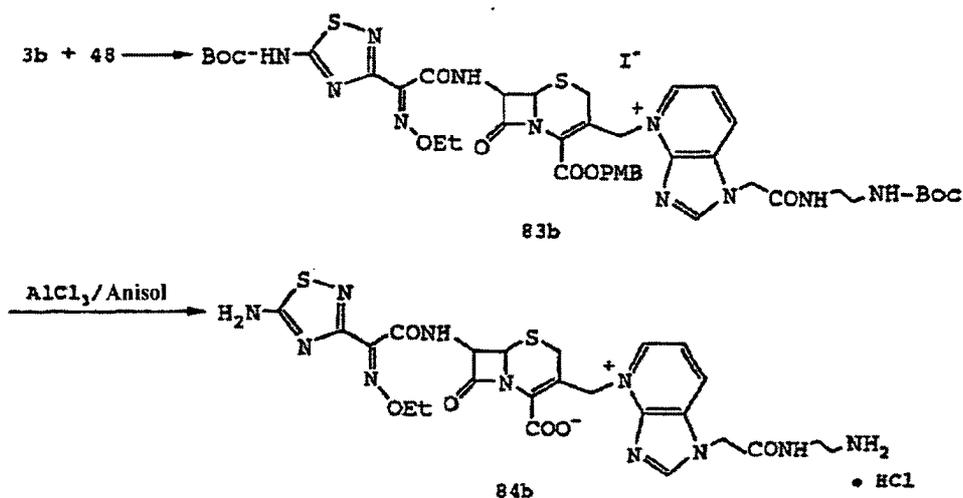
IR (KBr) cm^{-1} : 1775, 1676, 1616, 1525, 1484, 1462, 1438

Elementaranalyse als $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_{10}\text{O}_5\text{S}_2\text{F} \cdot 0,6\text{HCl}, 3,6\text{H}_2\text{O}$

berechn.: C, 42,21; H, 4,08; N, 19,69; S, 9,01; F, 2,67; Cl, 2,99

gefunden: C, 42,29; H, 4,13; N, 19,63; S, 8,79; F, 2,62; Cl, 2,95

Beispiel 17



(1) Die Verbindung 48 (0,45 g, 1,71 mmol) aus Bezugsbeispiel 17 und Verbindung 3b (1,69 g, 1,3 Äq.) aus Beispiel 10 wurden in 7 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu 300 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 83b (2,03 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,22 (9H, S), 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,50 (9H, S), 3,77 (3H, S), 4,19 (2H, q, J = 7 Hz), 4,52 (2H, m), 5,09 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,29 (2H, m), 5,62, 6,09 (2H, ABq, J = 14,6 Hz), 5,94 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 5,2 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 9 Hz), 7,98 (1H, m), 8,88 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,01 (1H, S), 9,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 12,59 (1H, S)

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1780, 1720, 1695, 1545, 1518, 1390

(2) Die Verbindung 83b (1,83 g, 1,79 mmol) wurde in 36 ml CH₂Cl₂ und 12 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (2,34 ml, 12 Äq.) und 1 mol AlCl₃/MeNO₂ (17,9 ml, 10 Äq.) wurden unter Rühren für 1,5 Std. bei 5°C dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in ein Gemisch aus 80 ml 0,25 N HCl und 160 ml Et₂O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 160 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 84b (0,44 g, Ausbeute 35%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,32, 3,63 (2H, ABq, J = 17,7 Hz), 3,67 (3H, m), 4,33 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,91 (2H, t, J = 6 Hz), 5,22 (1H, d, J = 5 Hz), 5,64, 5,94 (2H, ABq, J = 14,8 Hz), 5,85 (1H, d, J = 5 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,4 Hz), 8,86 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,87 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,92 (1H, S)

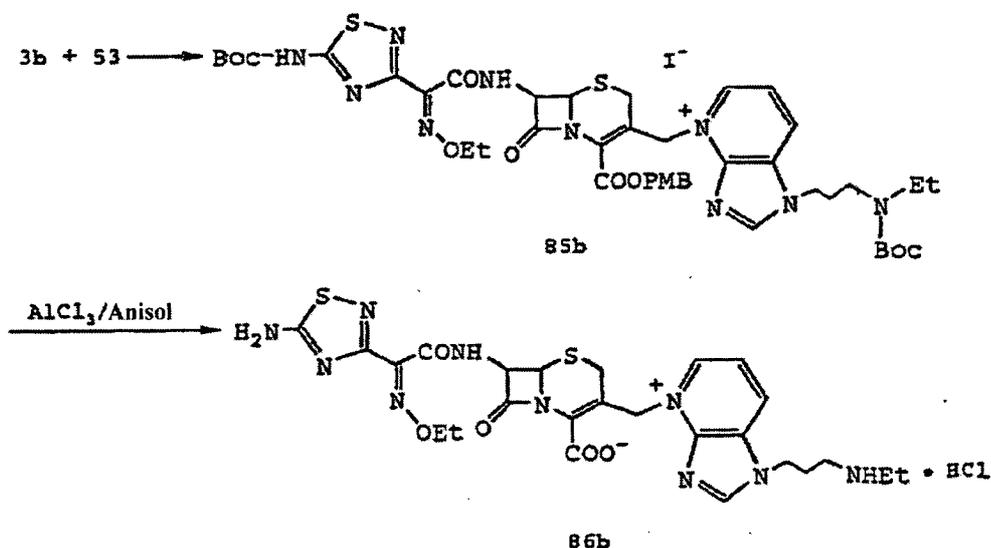
IR (KBr) cm⁻¹: 1772, 1669, 1634, 1524, 1488, 1464

Elementaranalyse als C₂₂H₂₄N₁₀O₅S₂·1,4 HCl, 3,9 H₂O

berechn.: C, 38,08; H, 4,82; N, 20,18; S, 9,24; Cl, 7,15

gefunden: C, 38,04; H, 4,96; N, 19,80; S, 9,09; Cl, 7,11

Beispiel 18



(1) Zu einer Lösung von Verbindung 53 (0,59 g, 1,94 mmol) aus Bezugsbeispiel 19 in 5 ml MeCN wurde eine Lösung von Verbindung 3b (1,62 g, 1,1 Äq.) in 10 ml MeCN unter Kühlen mit Eis gegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Std. gerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde das MeCN unter reduziertem Druck verdampft, dann wurden 70 ml Et₂O zu dem Rückstand gegeben, und der Niederschlag wurde filtriert, so dass Verbindung 85b (1,69 g, Ausbeute 82%) erhalten wurde.

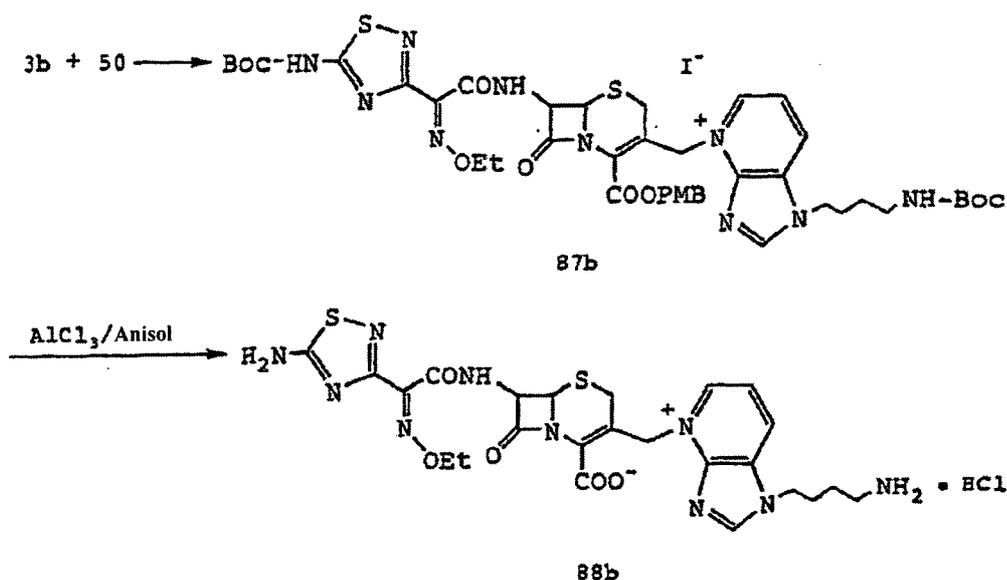
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, m), 1,23 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,35 (9H, S), 1,51 (9H, S), 2,1 (2H, m), 3,19 (4H, m), 3,76 (3H, S), 4,20 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, m), 5,1 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,27, 5,31 (2H, ABq, J = 12,3 Hz), 5,96 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 4,8 Hz), 5,59, 6,11 (2H, ABq, J = 14,7 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,03 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,11 (1H, S), 9,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,59 (1H, S) IR (Nujol) cm⁻¹: 1780, 1715, 1680, 1545, 1460, 1380

(2) Die Verbindung 85b (1,67 g, 1,57 mmol) wurde in 30 ml CH₂Cl₂ und 8 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (2,05 ml, 12 Äq.) und 1 mol AlCl₃/MeNO₂ (15,7 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in ein Gemisch aus 40 ml 0,25 N HCl und 80 ml Et₂O gegossen Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 80 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 86b (0,40 g, Ausbeute 33%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,29 (6H, m), 2,40 (2H, m), 3,12 (4H, m), 3,34, 3,65 (2H, ABq, J = 18,4 Hz), 4,33 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,64 (2H, t, J = 7 Hz), 5,25 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,70, 5,94 (2H, ABq, J = 14,8 Hz), 5,88 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,4 Hz), 8,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,85 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,89 (1H, S) IR (KBr) cm⁻¹: 1779, 1671, 1633, 1526, 1488, 1463

Elementaranalyse als: C₂₅H₃₀N₁₀O₅S₂·1,8HCl, 4,7H₂O
 berechn.: C, 39,24; H, 5,44; N, 18,31; S, 8,38; Cl, 8,34
 gefunden C, 39,25; H, 5,20; N, 18,30; S, 8,43; Cl, 8,53

Beispiel 19



(1) Die Verbindung 50 (0,44 g, 1,52 mmol) aus Bezugsbeispiel 18 und Verbindung 3b (1,38 g, 1,2 Äq.) wurden in 7 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu 300 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 87b (1,51 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,36 (9H, S), 1,51 (9H, S), 1,85 (2H, m), 2,95 (2H, m), 3,77 (3H, S), 4,20 (2H, q, J = 7,5 Hz), 4,50 (2H, m), 5,10 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,27, 5,30 (2H, ABq, J = 12,0 Hz), 5,57, 6,10 (2H, ABq, J = 14,6 Hz), 5,95 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 4,5 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, m), 8,85 (1H, d, J = 6 Hz), 9,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,07 (1H, S), 9,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,6 (1H, S)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1790, 1710, 1690, 1545, 1515, 1460, 1380

(2) Die Verbindung 87b (1,49 g, 1,42 mmol) wurde in 30 ml CH₂Cl₂ und 10 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (1,85 ml, 10 Äq.) und 1 mol AlCl₃/MeNO₂ (14,2 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in ein Gemisch aus 60 ml 0,25 N HCl und 120 ml Et₂O gegossen Die Wasserschicht wurde getrennt,

mit 120 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 88b (0,28 g, Ausbeute 27%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 1,75 (2H, m), 2,05 (2H, m), 3,04 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,31, 3,64 (2H, ABq, J = 18,1 Hz), 4,33 (2H, q, J = 7 Hz), 4,57 (2H, t, J = 7 Hz), 5,23 (1H, d, J = 5 Hz), 5,64, 5,89 (2H, ABq, J = 14,8 Hz), 5,85 (1H, d, J = 5 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,6 Hz), 8,78 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,85 (1H, s)

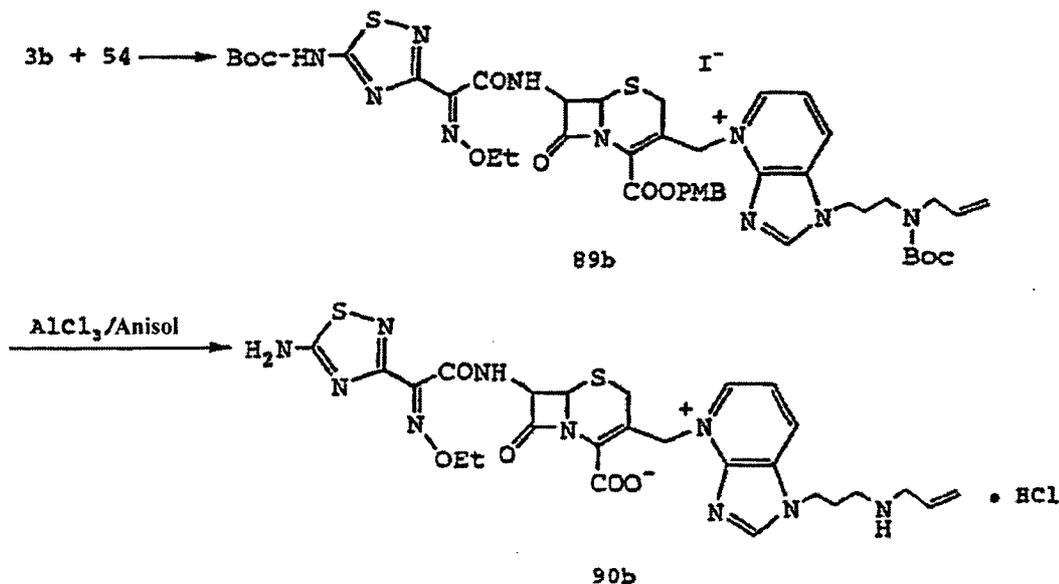
IR (KBr) cm⁻¹: 1774, 1671, 1617, 1523, 1489, 1462

Elementaranalyse als C₂₄H₂₈N₁₀O₅S₂·1,6HCl, 4,3H₂O

berechn.: C, 39,14; H, 5,23; N, 19,02; S, 8,71; Cl, 7,70

gefunden: C, 39,23; H, 5,17; N, 19,13; S, 8,57; Cl, 7,68

Beispiel 20



(1) Zu einer Lösung von Verbindung 54 (0,41 g, 1,3 mmol) aus Bezugsbeispiel 20 in 4 ml MeCN wurde eine Lösung von Verbindung 3b (1,08 g, 1,1 Äq.) in 8 ml MeCN unter Rühren und Kühlen mit Eis gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Std. gerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde das MeCN unter reduziertem Druck verdampft, und der Rückstand wurde mit 60 ml Et₂O gewaschen, so dass Verbindung 89b (1,33 g, Ausbeute 95%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,5 (9H, s), 1,51 (9H, s), 2,10 (2H, m), 3,20 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, m), 5,11 (3H, m), 5,29 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,59, 6,10 (2H, ABq, J = 14,7 Hz), 5,79 (2H, m), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 6,6 Hz), 9,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,10 (1H, s), 9,67 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,59 (1H, s), 5,94 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 8,7 Hz)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1760, 1700, 1665, 1530, 1500

(2) Die Verbindung 89b (1,31 g, 1,22 mmol) wurde in 23 ml CH₂Cl₂ und 6 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (1,59 ml, 12 Äq.) und 1 mol AlCl₃/MeNO₂ (12,2 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in ein Gemisch aus 30 ml 0,25 N HCl und 60 ml Et₂O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 120 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 90b (0,23 g, Ausbeute 25%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,40 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,31, 3,64 (2H, ABq, J = 18,0 Hz), 3,667 (2H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 5,23 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,53 (4H, m), 5,88 (3H, m), 7,89 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 6,3 Hz), 8,79 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,85 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,87 (1H, s)

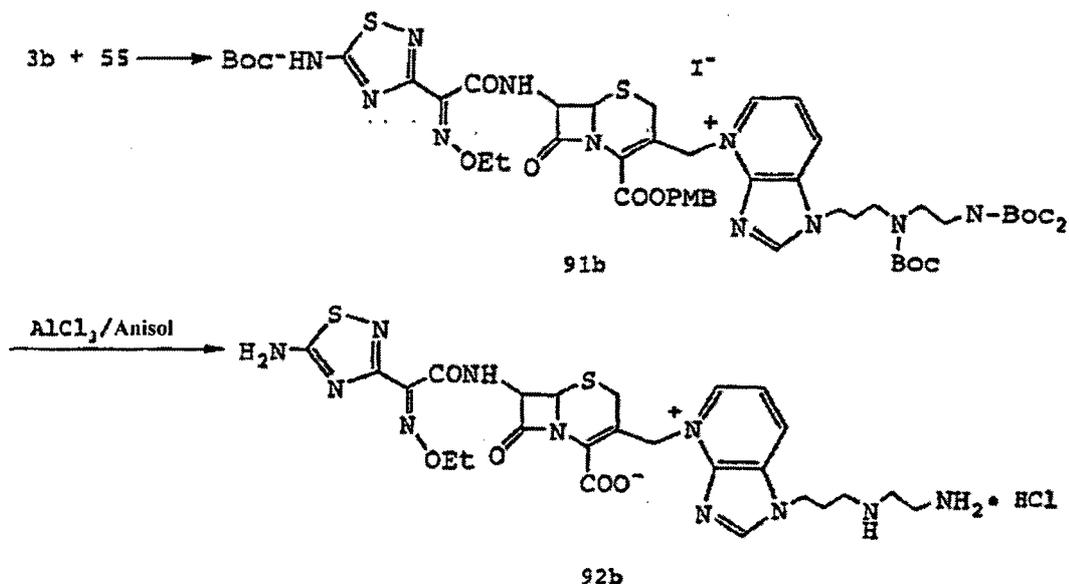
IR (KBr) cm⁻¹: 1774, 1670, 1613, 1526, 1488, 1462

Elementaranalyse als C₂₆H₈₀N₁₀O₅S₂·1,0 HCl, 5,0 H₂O

berechn.: C, 41,46; H, 5,49; N, 18,60; S, 8,51; Cl, 4,71

gefunden: C, 41,47; H, 5,31; N, 18,76; S, 8,29; Cl, 4,48

Beispiel 21



(1) Die Verbindung 55 (1,14 g, 2,19 mmol) aus Bezugsbeispiel 21 und Verbindung 3b (2,0 g, 1,2 Äq.) wurden in 20 ml MeCN gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 3 Std. gerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck das MeCN verdampft, und der Rückstand wurde mit 50 ml Et_2O gewaschen, so dass Verbindung 91b (2,64 g, Ausbeute 94%) erhalten wurde.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1,24 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,38 (9H, s), 1,43 (18H, s), 1,51 (9H, s), 2,06 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,20 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,45 (2H, m), 5,10 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,29 (2H, m), 5,60, 6,11 (2H, AB q, $J = 14,4$ Hz), 5,95 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 5 Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,97 (1H, m), 8,87 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 9,05 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 9,10 (1H, s), 9,69 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 12,61 (1H, s)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1781, 1715, 1690, 1545, 1518

(2) Die Verbindung 91b (2,62 g, 2,05 mmol) wurde in 40 ml CH_2Cl_2 und 10 ml $MeNO_2$ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (2,67 ml, 12 Äq.) und 1 mol $AlCl_3/MeNO_2$ (20,5 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei $5^\circ C$ gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in ein Gemisch aus 50 ml 0,25 N HCl und 100 ml Et_2O gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 100 ml Et_2O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 92b (0,23 g, Ausbeute 14%).

1H -NMR (D_2O) δ : 1,31 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,45 (2H, m), 3,42 (6H, m), 4,33 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4,66 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,61, 5,91 (2H, ABq, $J = 14,8$ Hz), 5,85 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 6,4 Hz), 8,80 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,84 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,88 (1H, s)

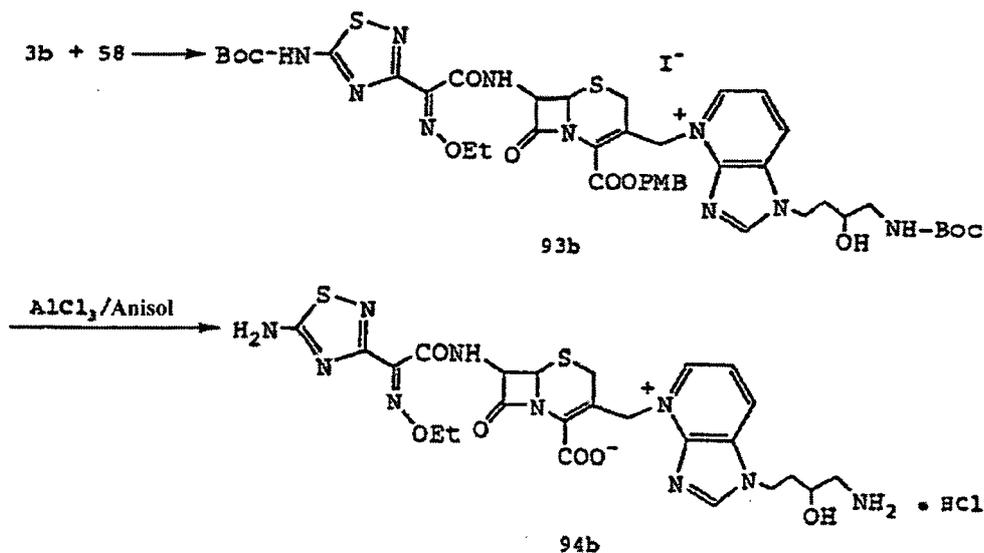
IR (KBr) cm^{-1} : 1772, 1668, 1610, 1524, 1488, 1462

Elementaranalyse als $C_{25}H_{81}N_{11}O_5S_2 \cdot 2,2HCl, 5,0H_2O$

berechn.: C, 37,53; H, 5,44; N, 19,26; S, 8,02; Cl, 9,75

gefunden: C, 37,53; H, 5,41; N, 19,47; S, 7,96; Cl, 9,77

Beispiel 22



(1) Die Verbindung 58 (0,36 g, 1,17 mmol) aus Bezugsbeispiel 23 und Verbindung 3b (1,07 g, 1,2 Äq.) wurden in 6 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu 300 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 93b (1,14 g, Ausbeute 92%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,36 (9H, S), 1,51 (9H, S), 2,95 (2H, m), 3,77 (3H, S), 4,20 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,55 (2H, m), 4,95 (1H, d, J = 5,4 Hz), 5,10 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,29 (2H, S), 5,58, 6,11 (2H, ABq, J = 14,6 Hz), 5,95 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 5,2 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,95 (1H, m), 8,85 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,99 (1H, d, J = 8 Hz), 9,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,6 (1H, S)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1785, 1710, 1695, 1680, 1550, 1515

(2) Die Verbindung 93b (1,14 g, 1,07 mmol) wurde in 20 ml CH₂Cl₂ und 7 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (1,40 ml, 12 Äq.) und 1 mol AlCl₃/MeNO₂ (10,7 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus 40 ml 0,25 N HCl und 80 ml Et₂O unter gegossen. Die Wasserschicht wurde getrennt, mit 80 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 94b (0,35 g, Ausbeute 41%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 2,20 (2H, m), 3,20 (2H, m), 3,31, 3,63 (2H, ABq, J = 18,3 Hz), 3,88 (1H, m), 4,33 (2H, q, J = 7 Hz), 4,69 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,23 (1H, d, J = 5 Hz), 5,64, 5,90 (2H, ABq, J = 14,1 Hz), 5,86 (1H, d, J = 5 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,2 Hz), 8,79 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,82 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,87 (1H, S)

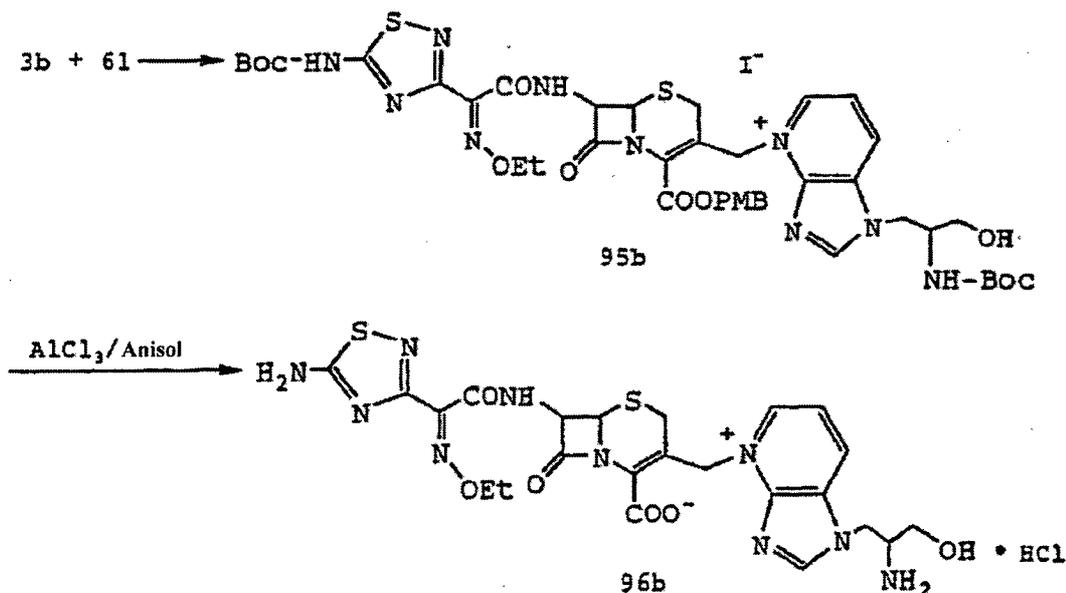
IR (KBr) cm⁻¹: 1772, 1673, 1632, 1523, 1489, 1462

Elementaranalyse als C₂₄H₂₈N₁₀O₆S₂·1,5HCl, 4,5H₂O

berechn.: C, 38,30; H, 5,17; N, 18,61; S, 8,52; Cl, 7,07

gefunden: C, 38,30; H, 5,00; N, 18,57; S, 8,29; Cl, 6,92

Beispiel 23



(1) Die Verbindung 61 (0,392 g, 1,34 mmol) aus Bezugsbeispiel 25 und Verbindung 3b (1,22 g, 1,2 Äq.) wurden in 7 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu 300 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 95b (1,33 g, Ausbeute 94%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,23 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,51 (18H, s), 3,77 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,61, 6,09 (2H, ABq, J = 15,0 Hz), 5,95 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 5,0 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,01 (1H, m), 8,88 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,98 (1H, d, J = 10,8 Hz), 9,67 (1H, d, J = 8,1 Hz), 12,59 (1H, s)
IR (Nujol) cm⁻¹: 1785, 1708, 1680, 1540, 1515

(2) Die Verbindung 95b (1,31 g, 1,25 mmol) wurde in 20 ml CH₂Cl₂ und 8 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (1,63 ml, 12 Äq.) und 1 mol AlCl₃/MeNO₂ (12,5 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus 50 ml 0,25 N HCl und 100 ml Et₂O gegossen, dann wurde die Wasserschicht getrennt, mit 100 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 96b (0,29 g, Ausbeute 31%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,31 (3H, t, J = 7 Hz), 3,33, 3,64 (2H, ABq, J = 17,9 Hz), 3,80 (5H, m), 4,33 (2H, q, J = 7 Hz), 4,88 (2H, m), 5,23 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,65, 5,96 (2H, ABq, J = 14,5 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,6 Hz), 8,86 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,89 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,92 (1H, s)

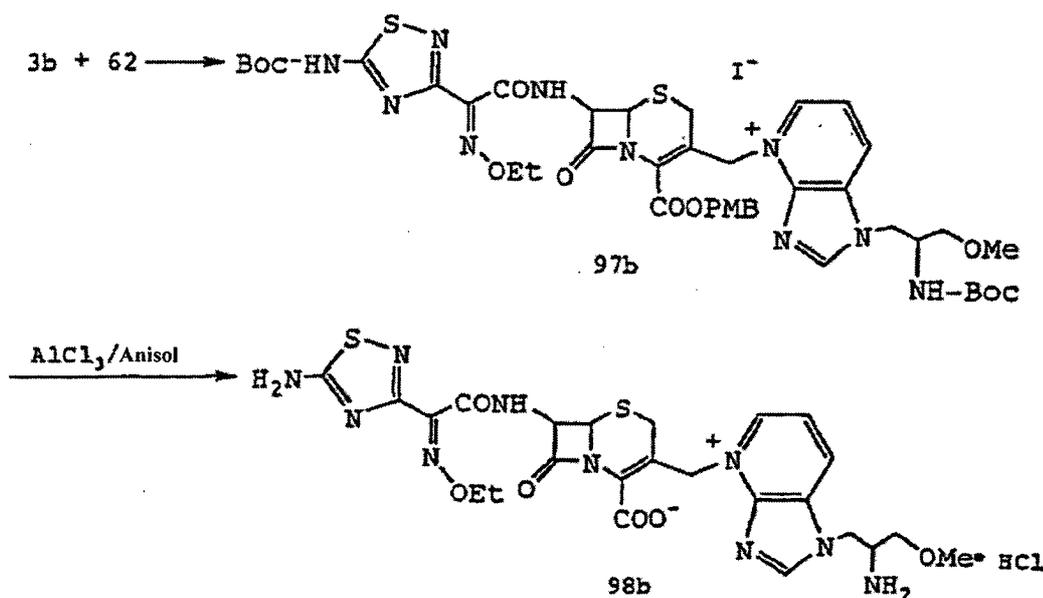
IR (KBr) cm⁻¹: 1772, 1633, 1523, 1488, 1463

Elementaranalyse als C₂₃H₂₆N₁₀O₆S₂·1,5HCl, 4,6H₂O

berechn.: C, 37,31; H, 5,01; N, 18,92; S, 8,66; Cl, 7,19

gefunden: C, 37,33; H, 4,93; N, 18,93; S, 8,58; Cl, 7,32

Beispiel 24



(1) Die Verbindung 62 (0,36 g, 1,18 mmol) aus Bezugsbeispiel 26 und Verbindung 3b (1,07 g, 1,2 Äq.) wurden in 8 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu 300 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 97b (1,26 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,23 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,51 (18H, s), 3,77 (3H, s), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,94 (2H, d, J = 7 Hz), 7,39 (2H, d, J = 7 Hz), 8,0 (1H, m), 8,73 (1H, m), 8,90 (1H, s), 8,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,61 (1H, s)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1785, 1710, 1690, 1550, 1515

(2) Die Verbindung 97b (1,65 g, 1,69 mmol) wurde in 30 ml CH₂Cl₂ und 10 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (2,20 ml, 12 Äq.) und 1 mol AlCl₃/MeNO₂ (16,9 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus 60 ml 0,25 N HCl und 120 ml Et₂O gegossen, dann wurde die Wasserschicht getrennt, mit 120 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 98b (0,26 g, Ausbeute 21%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 3,33, 3,64 (2H, ABq, J = 18,8 Hz), 3,41 (3H, s), 3,65 (2H, m), 3,14 (1H, m), 4,33 (2H, q, J = 7 Hz), 4,89 (2H, d, J = 7 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,67, 5,96 (2H, ABq, J = 14,9 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,4 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,89 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,91 (1H, s)

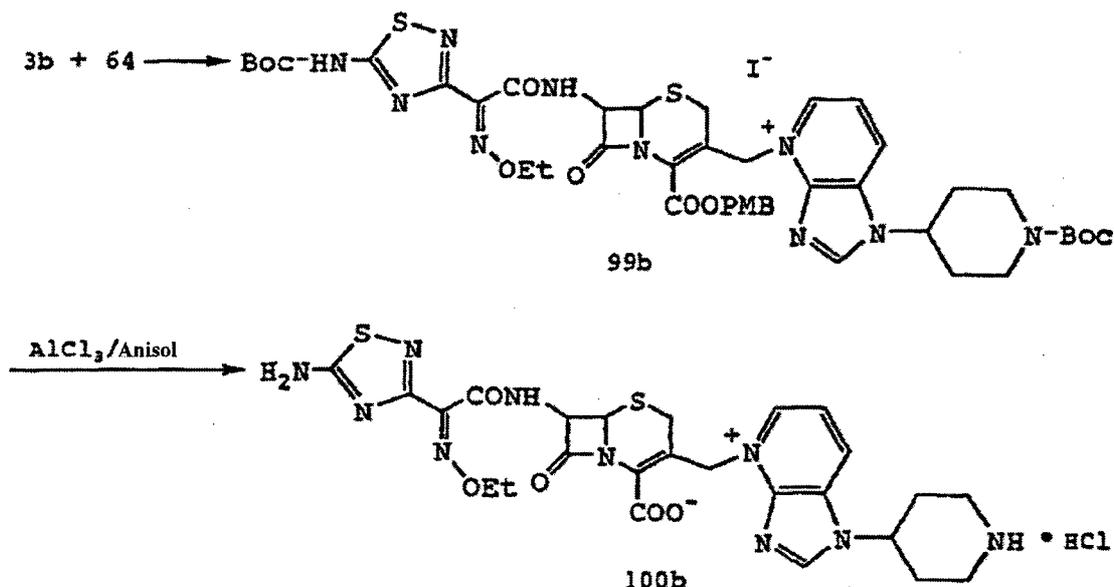
IR (KBr) cm⁻¹: 1774, 1671, 1633, 1524, 1488, 1463

Elementaranalyse als C₂₄H₂₈N₁₀O₆S₂·1,6HCl, 4,0H₂O

berechn.: C, 38,58; H, 5,08; N, 18,75; S, 8,58; Cl, 7,59

gefunden: C, 38,61; H, 5,00; N, 18,57; S, 8,34; Cl, 7,56

Beispiel 25



(1) Die Verbindung 64 (0,96 g, 3,17 mmol) aus Bezugsbeispiel 27 und Verbindung 3b (2,89 g, 1,2 Äq.) wurden in 13 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu 500 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 99b (3,36 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45 (9H, S), 1,50 (9H, S), 3,76 (3H, S), 4,20 (2H, q, J = 7 Hz), 5,11 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,29 (2H, S), 5,56, 6,11 (2H, ABq, J = 14,6 Hz), 5,94 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 4,2 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,95 (1H, m), 8,76 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,18 (1H, S), 9,67 (1H, d, J = 8,2 Hz), 12,59 (1H, S)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1785, 1710, 1665, 1545

(2) Die Verbindung 99b (3,36 g, 3,17 mmol) wurde in 75 ml CH₂Cl₂ und 35 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (4,13 ml, 12 Äq.) und 1 mol AlCl₃/MeNO₂ (31,7 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus 130 ml 0,25 N HCl und 260 ml Et₂O gegossen, dann wurde die Wasserschicht getrennt, mit 260 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 100b (0,62 g, Ausbeute 25%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,50 (4H, m), 3,33 (3H, m), 3,70 (3H, m), 4,33 (2H, q, J = 7,5 Hz), 5,07 (1H, m), 5,23 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,64, 5,91 (2H, ABq, J = 14,7 Hz), 5,85 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,89 (1H, m), 8,85 (2H, m), 8,98 (1H, S)

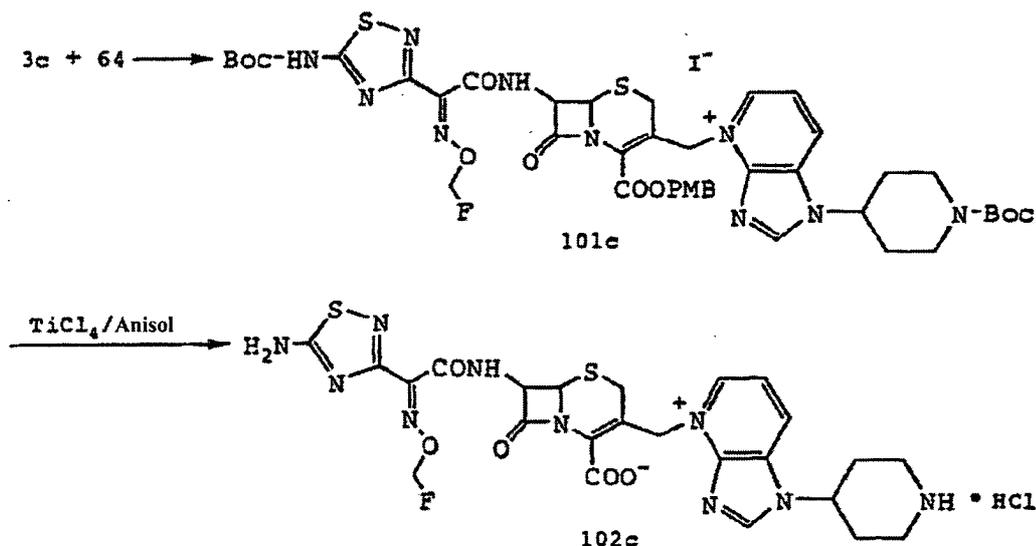
IR (KBr) cm⁻¹: 1773, 1670, 1616, 1524, 1460

Elementaranalyse als C₂₅H₂₈N₁₀O₅S₂·1,4HCl, 4,3H₂O

berechn.: C, 40,51; H, 5,17; N, 18,90; S, 8,65; Cl, 6,70

gefunden: C, 40,52; H, 5,20; N, 18,91; S, 8,48; Cl, 6,48

Beispiel 26



(1) Die Verbindung 64 (0,454 g, 1,5 mmol) aus Bezugsbeispiel 27 und Verbindung 3c (1,37 g, 1,2 Äq.) wurden in 6 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu 300 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 101c (1,64 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,44 (9H, S), 1,51 (9H, S), 2,10 (4H, m), 3,77 (3H, S), 4,19 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,29 (2H, S), 5,57, 6,10 (2H, ABq, J = 13,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,38 (2H, d, J = 9 Hz), 7,95 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 5,8 Hz), 9,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 12,68 (1H, S)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1790, 1715, 1690, 1665, 1550

(2) Die Verbindung 101c (1,62 g, 1,52 mmol) wurde in 27 ml CH₂Cl₂ und 14 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (1,98 ml) und TiCl₄ (1,67 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus 80 ml 0,25 N HCl und 160 ml Et₂O gegossen, dann wurde die Wasserschicht getrennt, mit 160 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 102c (0,35 g, Ausbeute 30%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 2,50 (4H, m), 3,34 (3H, m), 3,70 (3H, m), 5,05 (1H, m), 5,23 (1H, d, J = 5 Hz), 5,65, 5,90 (2H, ABq, J = 16,6 Hz), 5,82 (2H, d, J = 54,4 Hz), 5,84 (1H, d, J = 5 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,87 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,99 (1H, S)

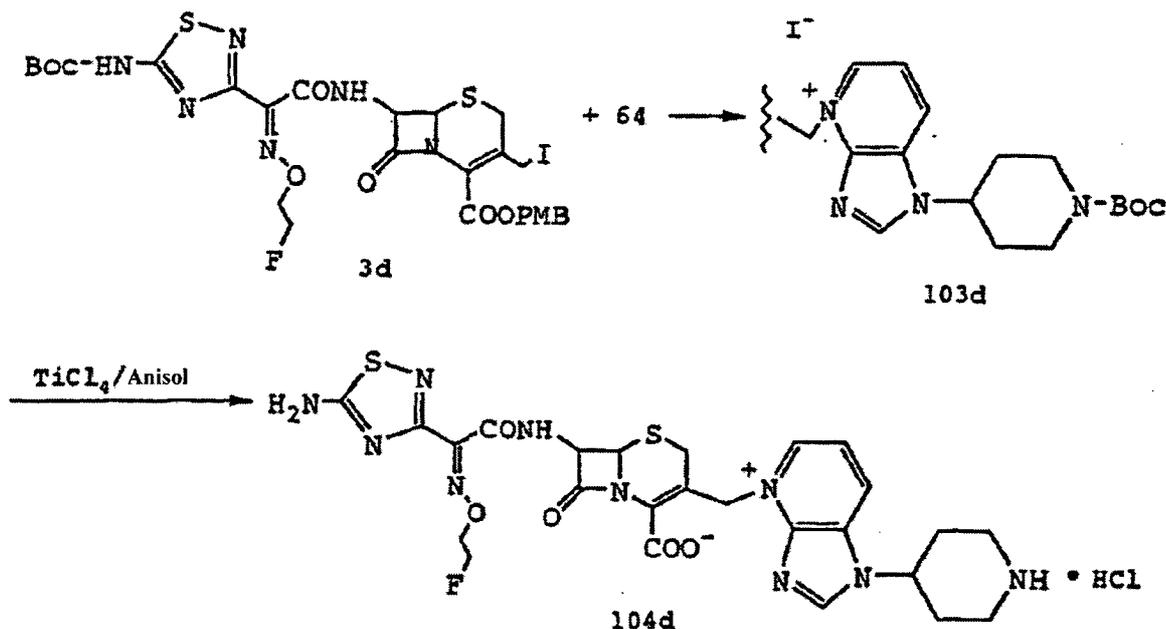
IR (KBr) cm⁻¹: 1774, 1674, 1616, 1525, 1460

Elementaranalyse als C₂₄H₂₅N₁₀O₅S₂F · 1,5HCl, 2,6H₂O

berechn.: C, 40,13; H, 4,46; N, 19,50; S, 8,93; F, 2,65; Cl, 7,41

gefunden: C, 40,16; H, 4,48; N, 19,46; S, 7,69; F, 2,15; Cl, 7,18

Beispiel 27



(1) Die Verbindung 64 (0,454 g, 1,5 mmol) aus Bezugsbeispiel 27 und Verbindung 3d (1,51 g, 1,3 Äq.) wurden in 8 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu 300 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 103d (1,68 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,44 (9H, S), 1,50 (9H, S), 3,77 (3H, S), 5,10 (1H, d, J = 5 Hz), 5,29 (2H, S), 5,57, 6,12 (2H, ABq, J = 14,6 Hz), 5,95 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 5 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, m), 8,87 (1H, d, J = 5,8 Hz), 9,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,18 (1H, S), 9,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,62 (1H, S)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1790, 1719, 1695, 1680, 1665, 1555, 1540, 1519

(2) Die Verbindung 103d (1,66 g, 1,54 mmol) wurde in 27 ml CH₂Cl₂ und 14 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (2,01 ml, 12 Äq.) und TiCl₄ (1,69 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus 80 ml 0,25 N HCl und 160 ml Et₂O gegossen, dann wurde die Wasserschicht getrennt, mit 160 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 104d (0,35 g, Ausbeute 29%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 2,50 (4H, m), 3,35 (3H, m), 3,69 (3H, m), 5,25 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,71, 5,94 (2H, ABq, J = 14,8 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,4 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,88 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,00 (1H, S)

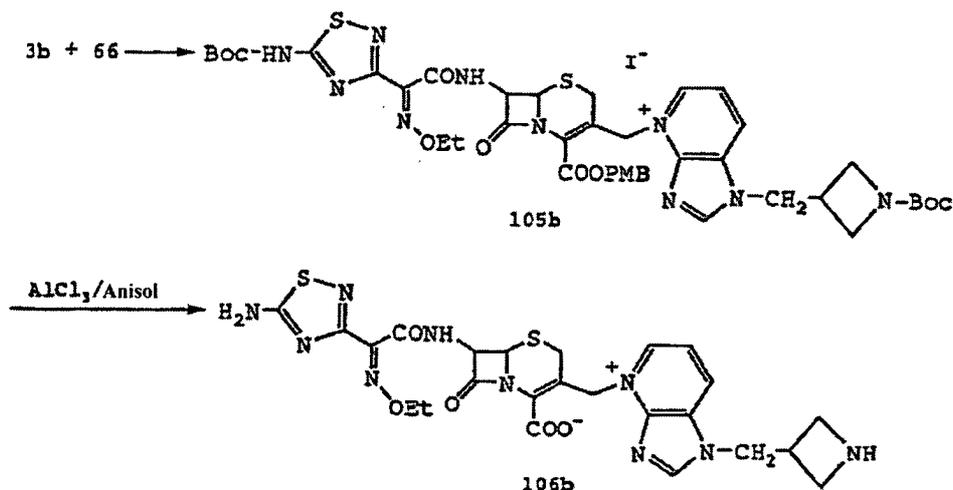
IR (KBr) cm⁻¹: 1774, 1671, 1615, 1524, 1460

Elementaranalyse als C₂₅H₂₇N₁₀O₅S₂F·1,6HCl, 4,8H₂O

berechn.: C, 38,71; H, 4,97; N, 18,06; S, 8,27; F, 2,45; Cl, 7,32

gefunden: C, 38,73; H, 4,93; N, 17,82; S, 8,10; F, 2,29; Cl, 7,23

Beispiel 28



(1) Die Verbindung 66 (0,41 g, 1,42 mmol) aus Bezugsbeispiel 28 und Verbindung 3b (1,29 g, 1,2 Äq.) wurden in 10 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren zu 300 ml Et₂O gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, so dass Verbindung 105b (1,38 g, Ausbeute 93%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (9H, s), 1,50 (1H, s), 3,77 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 7 Hz), 5,09 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,57, 6,10 (2H, ABq, J = 14,6 Hz), 5,94 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 4,6 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,95 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 6,2 Hz), 9,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,68 (1H, d, J = 8,2 Hz), 12,6 (1H, s)

IR (Nujol) cm⁻¹: 1790, 1715, 1680, 1550, 1520

(2) Die Verbindung 105b (1,36 g, 1,3 mmol) wurde in 24 ml CH₂Cl₂ und 8 ml MeNO₂ gelöst, und das Gemisch wurde unter Kühlen gerührt. Anisol (1,69 ml, 12 Äq.) und 1 mol AlCl₃/MeNO₂ (13 ml, 10 Äq.) wurden dazu gegeben, und das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus 50 ml 0,25 N HCl und 100 ml Et₂O gegossen, dann wurde die Wasserschicht getrennt, mit 100 ml Et₂O gewaschen und mit HP-20 gereinigt. Die Lyophilisation ergab Verbindung 106b (0,30 g, Ausbeute 31%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 3,31, 3,64 (2H, ABq, J = 17,6 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,64, 5,91 (2H, ABq, J = 15,4 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 6,4 Hz), 8,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,86 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,89 (1H, s)

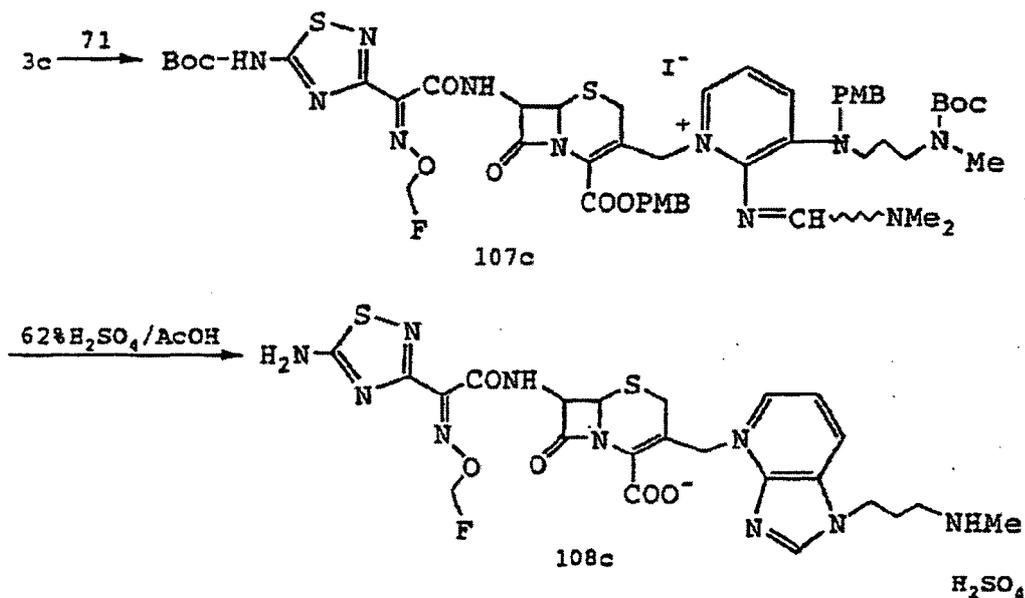
IR (KBr) cm⁻¹: 1773, 1670, 1616, 1524, 1487, 1463, 1450

Elementaranalyse als C₂₄H₂₆N₁₀O₅S₂ · 1,6HCl, 4,6H₂O

berechn.: C, 38,95; H, 5,02; N, 18,93; S, 8,67; Cl, 7,67

gefunden: C, 38,92; H, 5,08; N, 18,65; S, 8,33; Cl, 7,55

Beispiel 29



(1) Die Verbindung 3c (19,1 g, 25 mmol) und Verbindung 71 (14,4 g, 1,2 Äq.) aus Bezugsbeispiel 31 wurden in 40 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 2,5 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu 5% Salzlösung gegeben, dann wurde der Niederschlag filtriert, getrocknet und mit AcOEt gewaschen, so dass Verbindung 107c (27,4 g, Ausbeute 96%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,32 (9H, S), 1,51 (9H, S), 2,71 (3H, S), 2,89 (3H, S), 3,10 (3H, S), 3,72 (3H, S), 3,76 (3H, S), 4,02 (2H, m), 5,10 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,20 (4H, m), 5,82 (2H, d, J = 54,6 Hz), 5,96 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 4,8 Hz), 6,87 (2H, q, J = 8,4 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (1H, m), 7,78 (1H, m), 8,16 (1H, m), 8,43 (1H, m)

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1775, 1720, 1695, 1640, 1555, 1520

(2) Eine Lösung von Verbindung 107c (9,99 g, 8,2 mmol) in 18 ml AcOH wurde zu 42 ml 62% H₂SO₄ unter Halten der Reaktionstemperatur bei 5°C gegeben. Nach dem Rühren für 1 Std. bei 5°C wurde das Reaktionsgemisch in i-PrOH gegossen, dann wurde der Niederschlag filtriert und unter reduziertem Druck getrocknet. Der erhaltene Niederschlag wurde mit HP-20 gereinigt und aus verd. H₂SO₄ kristallisiert, so dass Verbindung 108c (1,90 g, Ausbeute 27%) als 1-Sulfat-8-Hydrat-Kristalle erhalten wurden.

¹H-NMR (D₂O) δ: 2,42 (2H, m), 2,73 (3H, S), 3,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,30, 3,64 (2H, ABq, J = 18,3 Hz), 4,62 (2H, t, J = 7,4 Hz), 5,25 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,70, 5,91 (2H, ABq, J = 13,0 Hz), 5,82 (2H, d, J = 54,6 Hz), 5,86 (4,8 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 6,4 Hz), 8,80 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,83 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,88 (1H, S)

IR (Nujol) δ: 1774, 1720, 1679, 1631, 1577, 1529, 1495, 1463, 1417

Elementaranalyse als C₂₃H₂₅N₁₀O₅S₂F·1,0H₂SO₄·8,2H₂O (berechneter Wassergehalt: 17,02%)

berechn.: C, 32,48; H, 5,14; N, 16,47; S, 11,31; F, 2,23

gefunden: C, 32,57; H, 5,00; N, 16,49; S, 11,31; F, 2,22

(3) Eine wässrige Lösung (45 ml) des vorstehend (2) erhaltenen 8-Hydrat-Kristalls (31,7 g) wurde einer HP-20-Chromatographie mit wässr. 0,001 N HCl unterworfen und die eluierte Lösung wurde mit Poly(4-vinylpyridin)-Harz gemischt, so dass der pH-Wert auf 4 eingestellt wurde, und wurde dann filtriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck bis zu 100 g eingeeengt und dann unter Kühlen mit Eis gerührt, dann wurde 2 N H₂SO₄ dazu gegeben, so dass der pH-Wert auf 1,5 eingestellt wurde, wodurch Kristalle ausgefällt wurden. Nach dem Stehen lassen über Nacht wurden die Kristalle filtriert, nacheinander mit gekühltem H₂O und H₂O-EtOH gewaschen und unter reduziertem Druck eingeeengt, so dass 1-Sulfat-7-Hydrat-Kristall von Verbindung 108c (14 g) erhalten wurde.

Wassergehalt (KF: 15,43% Berechn.: 15,21%)

Das Beugungsmuster des 7-Hydrat-Kristalls ist in der Tabelle A gezeigt.

(Tabelle A)

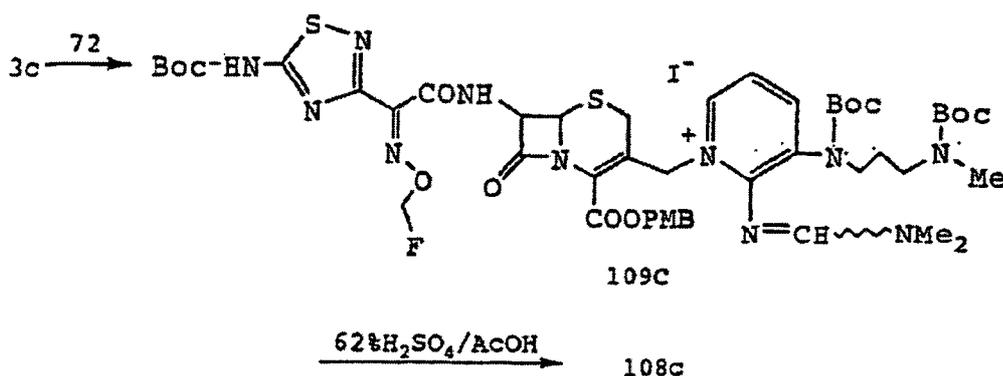
2 θ	I	2 θ	I
8,02	162	22,20	250
9,62	178	24,20	268
11,58	290	24,68	170
13,82	288	25,12	360
14,26	242	26,26	475
15,84	572	27,56	318
19,40	338	28,68	302
20,22	215	29,90	555
20,40	222	38,40	388
21,20	272		

2 θ = Beugungswinkel (Einheit: Grad), I = Intensität

(Messbedingung) Rohr: Cu; Spannung: 40 KV; Strom: 40 mM; Scanning: 3,0°/min; Schritt: 0,02°; Probenwinkel: 5°; Terminationswinkel: 40°

[0104] Der vorstehende 1-Sulfat-7-Hydrat-Kristall, d.h. die Verbindung 108c-2 neigt zur Stabilisation als 4- bis 5-Hydrat (berechneter Wassergehalt: 9,30~11,36%) bei Dehydratisierung. Man nimmt an, dass die Kristalle von 4- bis 7-Hydrat Hauptpeaks des gleichen Beugungsmuster (2 θ) aufweisen wie oben, vorausgesetzt, dass die Intensität (I) je nach dem Wassergehalt variieren kann. Die Aufbewahrungsstabilität der Gefäß-Zubereitungen, die jeden Kristall enthalten, wurde untersucht und ergibt folgende Reihenfolge der Stabilität: 4- bis 5-Hydrat > 7-Hydrat > 8-Hydrat.

Beispiel 30



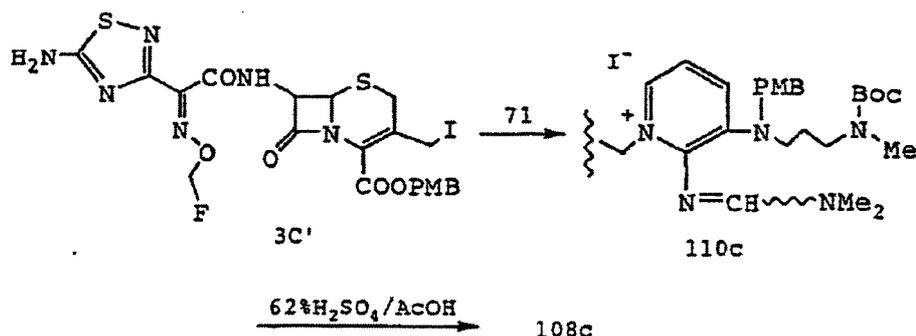
(1) Die Verbindung 3c (19,1 g, 25 mmol) aus Bezugsbeispiel 32 und Verbindung 72 (13,2 g, 1 Äq.) wurden in 40 ml DMF gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 17 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Diisopropylether gegossen, dann wurde das gefällte ölige Produkt abgetrennt und unter reduziertem Druck getrocknet, so dass Verbindung 109c (34,4 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,38 (18H, S), 1,51 (9H, S), 2,78 (3H, S), 2,95 (3H, S), 3,08 (3H, S), 3,76 (3H, S), 5,21 (5H, m), 5,82 (2H, d, J = 55,6 Hz), 5,95 (1H, m), 6,95 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,73 (1H, m), 8,24 (1H, m), 8,49 (1H, m)

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1775, 1720, 1770, 1640, 1550, 1520, 1400

(2) Das gleiche Verfahren wie von Beispiel 29(2) unter Verwendung von Verbindung 109c (9,7 g, 8,2 mmol), 18 ml AcOH und 42 ml 62% H₂SO₄ ergab die Verbindung 108c (1,93 g, Ausbeute 28%).

Beispiel 31



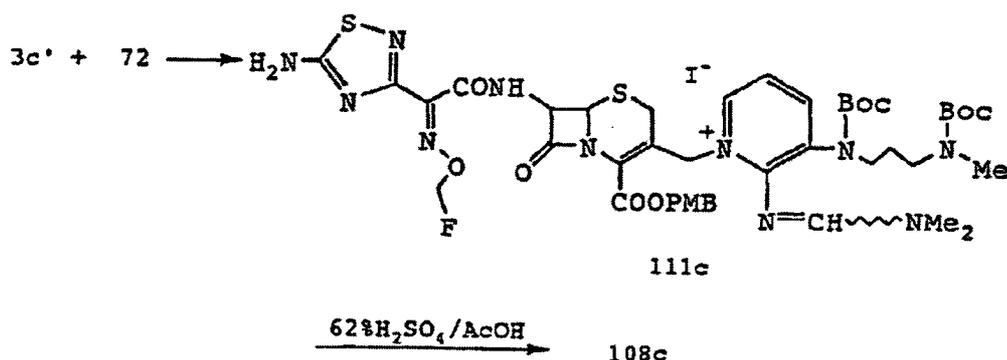
(1) Die Verbindung 3c' (25,6 g, 38,7 mmol) und Verbindung 71 (22,3 g, 1,2 Äq.) aus Bezugsbeispiel 31 wurden in 50 ml Dimethylacetamid gelöst, und das Gemisch wurde für 3,5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in t-Butylacetat gegossen, und der Niederschlag wurde filtriert, so dass Verbindung 110c (51,1 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1,32 (9H, S), 1,56 (2H, m), 2,70 (3H, S), 2,79 (3H, S), 3,10 (3H, S), 3,72 (3H, S), 3,76 (3H, S), 4,00 (2H, m), 5,08 (1H, d, J = 4,7 Hz), 5,21 (5H, m), 5,60 (3H, m), 5,91 (3H, m), 6,96 (5H, m), 7,20 (1H, m), 7,37 (4H, d, J = 8,7 Hz), 7,78 (1H, m), 8,18 (2H, m), 9,79 (1H, d, J = 8,3 Hz)

IR (CHCl₃) cm^{-1} : 1785, 1720, 1685, 1640, 1620, 1520, 1400

(2) Das gleiche Verfahren wie bei Verbindung 110c (4,58 g, 4,1 mmol), 9 ml AcOH und 21 ml 62% H₂SO₄ durchgeführt, ergab die Verbindung 108c (1,70 g, Ausbeute 49%)

Beispiel 32



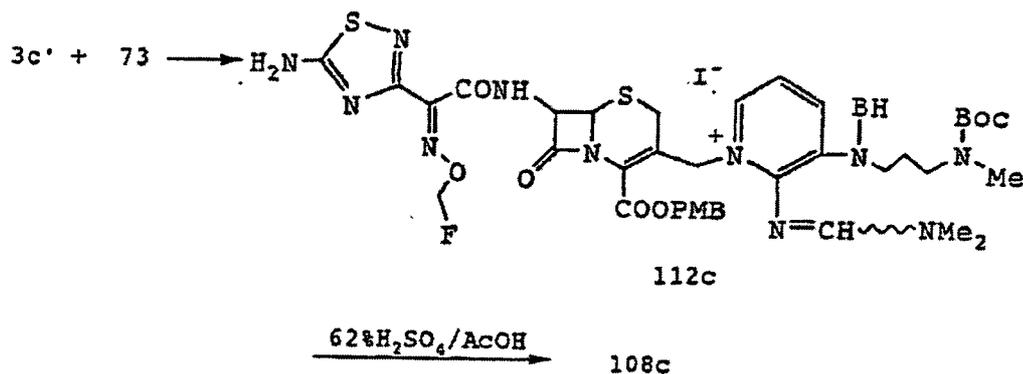
(1) Die Verbindung 3c' (18,15 g, 27,4 mmol) und Verbindung 72 (13,1 g, 1,1 Äq.) aus Bezugsbeispiel 31 wurden in 40 ml Dimethylacetamid gelöst, und das Gemisch wurde für 17 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 5%ige Salzlösung gegossen, und der Niederschlag wurde filtriert, so dass Verbindung 111c (30,8 g, Ausbeute 100%) erhalten wurde.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1,39 (18H, S), 1,69 (2H, m), 2,79 (3H, S), 9,25 (3H, S), 3,08 (3H, S), 3,76 (3H, S), 5,24 (5H, m), 5,77 (2H, d, J = 55,5 Hz), 5,91 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (1H, S), 8,22 (2H, m), 8,50 (1H, m)

IR (CHCl₃) cm^{-1} : 1790, 1695, 1645, 1520, 1400

(2) Das gleiche Verfahren wie bei Beispiel 29(2) unter Verwendung von Verbindung 111c (9,00 g, 8,2 mmol), 18 ml AcOH und 42 ml 62% H₂SO₄ durchgeführt ergab die Verbindung 108c (3,70 g, Ausbeute 53%)

Beispiel 33



(1) Zu einer Lösung von Verbindung 73 (502 mg, 1 mmol) aus Bezugsbeispiel 33 in 1,2 ml Dimethylacetamid wurde eine Lösung von Verbindung 3c' (662 mg, 1 Äq) in 1,2 ml Dimethylacetamid gegeben, und das Gemisch wurde für 8 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 5% Salzlösung gegossen, dann wurde der Niederschlag filtriert und getrocknet, so dass Verbindung 112c (1,11 g, Ausbeute 95%) erhalten wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,28 (9H, S), 2,70 (3H, S), 2,90 (3H, S), 3,05 (3H, S), 3,76 (3H, S), 5,15 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,20 (3H, m), 5,57 (3H, m), 5,78 (2H, d, J = 55,2 Hz), 5,92 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 4,8 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20~7,39 (13H, m), 7,70 (1H, m), 8,23 (2H, m), 8,43 (1H, S)

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1780, 1675, 1635, 1605, 1510

(2) Das gleiche Verfahren wie bei Beispiel 29(2) unter Verwendung von Verbindung 112c (2,63 g, 2,25 mmol), 5,2 ml AcOH und 16 g 62% H₂SO₄ durchgeführt ergab die vorstehende Verbindung 108c (0,96 g, Ausbeute 50%)

Beispiel 34

[0105] Eine Vielzahl von Verbindungen (I) wurde gemäß dem vorstehenden allgemeinen Verfahren (2) weiter synthetisiert. Die Struktur der Verbindung (I) und die vorstehend genannten Syntheseverfahren A bis F von Verbindung (IV), ein Material für die 3-Seitenkette, sind in der Tabelle 1, und NMR, IR und Elementaranalyse in den Tabellen 2 bis 4 gezeigt.

(Tabelle 1-1)

Verbindung (I) R1 = Amino R3 = H (vorausgesetzt, dass R3 = Mein der Verbindung 264b)

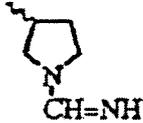
Nr.	X	R2	R4	R5	Verfahren d. 3-Seitenkette
211b	N	Et	(s) CH ₂ CH'(NH ₂)Me	H	C
211c	N	CH ₂ F	(s) CH ₂ CH'(NH ₂)Me	H	C
212c	N	CH ₂ F	(CH ₂) ₃ N(Me)CO ₂ 'Bu	H	E
213b	N	Et	CH ₂ C(Me) ₂ NH ₂	H	B
214b	N	Et	(CH ₂) ₂ NHMe	H	C
214c	N	CH ₂ F	(CH ₂) ₂ NHMe	H	C
215d	N	CH ₂ -CH ₂ F	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -OSO ₃ H	H	E
216d	N	CH ₂ -CH ₂ F	(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ OH	H	E
* 216b	CH	Et	(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ OH	H	E
216g	N	H	(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ OH	H	E
220b	N	Et	H	Me	D
221b	N	Et	(CH ₂) ₃ NH ₂	Me	C
221c	N	CH ₂ F	(CH ₂) ₃ NH ₂	Me	C
221d	N	CH ₂ -CH ₂ F	(CH ₂) ₃ NH ₂	Me	C
221a	N	Me	(CH ₂) ₃ NH ₂	Me	C
222b	N	Et	(CH ₂) ₃ NHMe	Me	C
222c	N	CH ₂ F	(CH ₂) ₃ NHMe	Me	C
223c	N	CH ₂ F	(CH ₂) ₃ NH -(CH ₂) ₂ OH	Me	C
224b	N	Et	(CH ₂) ₂ NHMe	Me	A
224c	N	CH ₂ F	(CH ₂) ₂ NHMe	Me	C

* nicht in der vorliegenden Erfindung enthalten

(Tabelle 1-2)

Nr.	X	R2	R4	R5	Verfahren d. 3-Seitenkette
225c	N	CH ₂ F	(CH ₂) ₃ NH ₂	Et	C
226b	N	Et	(CH ₂) ₃ NHMe	Et	C
226c	N	CH ₂ F	(CH ₂) ₃ NHMe	Et	C
227c	N	CH ₂ F	(CH ₂) ₃ NHMe	CF ₃	C
231b	N	Et	H	OH	D
232b	N	Et	H	NH ₂	C
233b	N	Et	H	(CH ₂) ₃ NH ₂	D
234b	N	Et	Me	(CH ₂) ₃ NH ₂	E
234c	N	CH ₂ F	Me	(CH ₂) ₃ NH ₂	E
240b	N	Et	(CH ₂) ₂ OH	H	A
240c	N	CH ₂ F	(CH ₂) ₂ OH	H	A
241b	N	Et	CHF ₂	H	A
241c	N	CH ₂ F	CHF ₂	H	A
241g	N	H	CHF ₂	H	A
242b	N	Et	CH ₂ CH=CH ₂	H	A
242c	N	CH ₂ F	CH ₂ CH=CH ₂	H	A
243b	N	Et	CH ₂ OMe	H	A
244b	N	Et	(CH ₂) ₃ Cl	H	A

(Tabelle 1-3)

Nr.	X	R2	R4	R5	Verfahren d. 3-Seitenkette
245b	N	Et	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}$ 	H	E
246b ^{*1}	N	Et	Me	H	C
250b	N	Et		H	A
250c	N	CH ₂ F		H	A
251b	N	Et		H	A
252b	N	Et		H	E
253b	N	Et		H	E
254b	N	Et		H	E
255c	N	CH ₂ F	-R4-R5- = $-(\text{CH}_2)_3\text{-N(Me)-}$		F

(*1) R3 ist p-Me für N⁺.

(Tabelle 2-1)

Nr.	¹ H-NMR (D ₂ O) δ:
211b	1.31 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.45 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.32 und 3.63 (2H, ABq, J = 18 Hz), 4.07 (1H, q, δ_{misch} , J = 6.6 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.8 (2H, m), 5.22 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.63 und 5.93 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 6.6, 7.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.88 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.92 (1H, s)
211c	1.44 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.29 und 3.64 (2H, ABq, J = 18 Hz), 4.06 (1H, q, δ_{misch} , J = 6.6 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.8 (2H, m), 5.23 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.63 und 5.92 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.82 (2H, J = 5.4 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 6.6, 8.4 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.89 (1H, d, J = 6.6 Hz), [D ₆ -DMSO]: 1.34 (9H, br s), 2.07-2.16 (2H, t- δ_{misch}), 2.79 (3H, s), 2.96 und 3.55 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3.24 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.46 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.93-5.70 (3H, m), 5.71 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.96 (1H, t- δ_{misch}), 8.18 (2H, s), 8.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.13 (1H, s), 9.55-9.70 (2H, m)
213b	1.31 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.51 (6H, s), 3.33 und 3.03 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.87-4.91 (>1H, m), 5.22 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.63 und 5.95 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 6.6, 8.4 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.89 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.91 (1H, s)
214b	1.30 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.79 (3H, s), 3.31 und 3.63 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3.72 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.33 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.95 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.22 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.63 und 5.94 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 6.3, 8.4 Hz), 8.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.90 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.94 (1H, s)
214c	2.79 (3H, s), 3.29 und 3.63 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.94 (2H, t, J = 6.3 Hz), 5.23 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.63 und 5.92 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.82 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.9 (1H, dd, J = 6.3, 8.4 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.90 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.93 (1H, s)
215d	2.38-2.46 (2H, m), 3.23 (2H, t, J = 8 Hz), 3.29 und 3.63 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3.41 (2H, t, J = 5 Hz), 4.28 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.49-4.85 (ca 6H, m), 5.23 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.62 und 5.88 (2H, ABq, J = 15 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 6.3, 8.4 Hz), 8.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.86 (1H, d, J = 6 Hz), 8.87 (1H, s)
216d	2.36-2.46 (2H, m), 3.18-3.24 (4H, m), 3.30 und 3.64 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3.82 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.48-4.1 (ca 6H, m), 5.24 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.03 und 5.89 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 6.3, 8.1 Hz), 8.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.84 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.87 (1H, s)
* 216b	1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.43-2.53 (2H, m), 3.24-3.29 (4H, m), 3.33 und 3.66 (2H, ABq, J = 18.3 Hz), 3.88 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.68 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.67 und 5.92 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.84 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.00 (1H, s), 7.92 (1H, dd, J = 6.6, 7.8 Hz), 8.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.89 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.93 (1H, s)

* nicht in der vorliegenden Erfindung enthalten

(Tabelle 2 - 2)

Nr.	¹ H-NMR (D ₂ O) δ:
216g	2.36-2.49 (2H, m), 3.19-3.26 (4H, m), 3.31 und 3.64 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.65 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.69 und 5.93 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.90 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 6.3, 8.1 Hz), 8.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.85 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.89 (1H, s).
220b	(D ₆ -DMSO): 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.02 (3H, s), 3.02 und 3.54 (2H, ABq, J = 18 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.10 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.55 (2H, br s), 5.76 (1H, dd, J = 4.8, 8.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 6.0, 7.8 Hz), 8.10 (2H, s), 8.39 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.78 (1H, br d, J = 5.1 Hz), 9.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 12.14 (1H, br).
221b	1.30 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.23-2.33 (2H, m), 2.84 (3H, s), 3.15 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.24 und 3.61 (2H, ABq, J = 18 Hz), 4.33 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.47-4.60 (2H, m), 5.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.55 und 5.77 (2H, ABq, J = 14.4 Hz), 5.85 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 6.2, 7.8 Hz), 8.62 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.68 (1H, d, J = 6.2 Hz).
221c	2.22-2.93 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.15 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.26 und 3.63 (2H, ABq, J = 18 Hz), 4.54 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.60 und 5.76 (2H, ABq, J = 16 Hz), 5.82 (2H, d, J = 54.3 Hz), 5.88 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 6.6, 8.4 Hz), 8.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 6.6 Hz).
221d	2.22-2.33 (2H, m), 2.84 (3H, s), 3.15 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.20 und 3.62 (2H, ABq, J = 18 Hz), 4.45-4.87 (ca 6H, m), 5.24 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.59 und 5.79 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.87 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 6.3, 8.4 Hz), 8.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 6.3 Hz).
221a	2.22-2.33 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.14 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.26 und 3.62 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.06 (3H, s), 4.54 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.23 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.55 und 5.77 (2H, ABq, J = 15 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 6.6, 8.4 Hz), 8.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 6.6 Hz).
222b	1.30 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.25-2.34 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.19 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.26 und 3.61 (2H, ABq, J = 18 Hz), 4.33 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.50-4.68 (2H, m), 5.23 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.55 und 5.78 (2H, ABq, J = 15.0 Hz), 5.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 6.6, 8.1 Hz), 8.62 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.69 (1H, d, J = 6.6 Hz).
222c	2.25-2.35 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.18 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.24 und 3.61 (2H, ABq, J = 18 Hz), 4.54 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.24 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.55 und 5.77 (2H, ABq, J = 14.4 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.82 (2H, d, J = 54.3 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 6.3, 7.8 Hz), 8.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.69 (1H, d, J = 6.3 Hz).
223c	2.27-2.37 (2H, m), 2.84 (3H, s), 3.14-3.26 (4H, m), 3.26 und 3.63 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 3.82 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.51-4.62 (ca 2H, m), 5.24 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.54 und 5.77 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.82 (1H, d, J = 54.3 Hz), 5.87 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 6.3, 8.1 Hz), 8.62 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.69 (1H, d, J = 6.3 Hz).

(Tabelle 2 - 3)

¹H-NMR (D₂O) δ:

Nr.	
224b	1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.79 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.27 und 3.61 (2H, ABq, J=18 Hz), 3.61 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.33 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.64-4.87 (2H, m), 5.22 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.56 und 5.82 (2H, ABq, J=15 Hz), 5.85 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J=6.6, 8.1 Hz), 8.66 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.73 (1H, d, J=6.6 Hz)
224c	2.79 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.24 und 3.62 (2H, ABq, J=18 Hz), 3.61 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.71-4.85 (2H, m), 5.23 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.56 und 5.81 (2H, ABq, J=14.4 Hz), 5.82 (2H, d, J=54.6 Hz), 5.86 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.80 (1H, dd, J=6.6, 8.1 Hz), 8.65 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.74 (1H, d, J=6.6 Hz)
225c	1.47 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.22-2.32 (2H, m), 3.10-3.18 (4H, m), 3.29 und 3.64 (2H, ABq, J=18 Hz), 4.52-4.61 (2H, m), 5.24 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.58 und 5.82 (2H, ABq, J=14.7 Hz), 5.82 (2H, d, J=54.6 Hz), 5.88 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J=6.6, 8.1 Hz), 8.61 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.67 (1H, d, J=6.6 Hz)
226b	1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.47 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.24-2.36 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.14 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.18 (2H, m), 3.36 und 3.64 (2H, ABq, J=18 Hz), 4.93 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.55 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.24 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.62 und 5.90 (2H, ABq, J=14.7 Hz), 5.88 (1H, d, J=6.1 Hz), 7.77 (1H, dd, J=6.6, 8.4 Hz), 8.63 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.68 (1H, d, J=6.0 Hz)
226c	1.47 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.26-2.32 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.11-3.22 (4H, m), 3.30 und 3.63 (2H, ABq, J=18.3 Hz), 4.54 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.24 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.68 und 5.86 (2H, ABq, J=14.7 Hz), 5.86 (1H, d, J=6.1 Hz), 5.82 (2H, d, J=64.6 Hz), 7.76 (1H, dd, J=6.6, 8.1 Hz), 8.61 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.61 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.68 (1H, d, J=6.0 Hz)
227c	D ₂ O-DMSO : 2.36 (Zentrum, 2H, m), 2.57 (3H, s), 3.13 (Zentrum, 2H, m), 3.17 und 3.59 (2H, ABq, J=18 Hz), 4.81 (Zentrum, 2H, m), 5.09 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.51-5.78 (3H, m), 6.71 (2H, d, J=53.1 Hz), 8.06 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.26 (2H, br s), 9.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.65-9.68 (2H, m)
231b	1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.97 und 3.52 (2H, ABq, J=18.3 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.15 (H, d, J=4.8 Hz), 5.18 (2H, m), 5.81 (1H, dd, J=4.8, 8.4 Hz), 6.95 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.26 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.85 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.10 (2H, br s), 9.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 11.10 (1H, s)
232b	1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.32 und 3.47 (2H, ABq, J=18 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.13 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.30 und 5.52 (2H, ABq, J=15 Hz), 5.87 (1H, dd, J=5.1, 8.4 Hz), 7.23 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.09 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.14 (2H, s), 8.34 (2H, s), 9.56 (1H, d, J=8.4 Hz), 12.37 (1H, br s)
233b	1.22 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.19 (Zentrum, 2H, m), 2.86 (Zentrum, 2H, m), 3.16 und 3.30 (2H, ABq, J=17 Hz), 3.00-3.16 (3H, m), 4.13 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.00 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.36 (1H, J=13.2 Hz), 5.83 (1H, dd, J=4.8, 8.4 Hz), 6.17 (1H, br m), 7.05 (1H, t, J=7.2 Hz), 8.15 (2H, s), 8.22 (2H, br s), 8.54 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.77 (1H, d, J=6.7 Hz), 9.62 (1H, d, J=8.4 Hz)

(Tabelle 2-4)

Nr.	1H-NMR (D6-DMSO) δ :
234b	1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.22 (Zentrum, 2H, m), 2.86 (Zentrum, 2H, m), 3.00 und 3.37 (2H, ABq, J = 17 Hz), 3.00-3.16 (3H, m), 3.92 (3H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.89 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.24 und 6.63 (2H, ABq, J = 14 Hz), 5.83 (1H, dd, J = 6.1, 8.4 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 6.3, 8.3 Hz), 8.16 (2H, s), 8.50 (2H, br s), 8.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.98 (1H, d, J = 6.3 Hz), 9.48 (1H, d, J = 8.4 Hz).
234c	2.21 (Zentrum, 2H, m), 2.86 (Zentrum, 1H, m), 3.08 und 3.37 (2H, ABq, J = 17 Hz), 3.02-3.19 (3H, m), 3.93 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.32 und 6.52 (2H, ABq, J = 14 Hz), 5.76 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.85 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 6, 8.1 Hz), 8.25 (2H, s), 8.45 (2H, br s), 8.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.98 (1H, d, J = 6 Hz), 9.71 (1H, d, J = 8.1 Hz).
240b	1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 und 3.56 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 3.80 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.08 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.55 (2H, m), 5.02 (1H, d, 5.1 Hz), 5.61 und 6.70 (2H, ABq, J = 13.6 Hz), 5.69 (1H, dd, J = 5.1, 8.4 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 6.0, 8.1 Hz), 8.15 (2H, br s), 8.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.05 (1H, s), 9.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.51 (1H, d, J = 6.0 Hz).
240c	2.99 und 3.56 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 3.82 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.55 (2H, t, J = 4.5 Hz), 5.04 (1H, d, 5.1 Hz), 5.67 (3H, m), 5.71 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 6.0, 8.1 Hz), 8.20 (2H, br s), 8.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.05 (1H, s), 9.63 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.68 (1H, d, J = 8.1 Hz).
241b	[D ₂ O Addition]: 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.12 und 3.50 (2H, ABq, J = 17.1 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.0 (1H, d, 4.8 Hz), 5.64 und 5.76 (2H, ABq, J = 14.4 Hz), 5.69 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.02 (1H, m), 8.10 (1H, d, = 59.1 Hz), 8.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.34 (1H, s), 9.50 (1H, d, J = 6.3 Hz).
241c	[D ₂ O Addition]: 3.11 und 3.51 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 5.02 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.63 und 6.75 (2H, ABq, = 15 Hz), 5.69 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.71 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 6.3, 7.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.92 (1H, d, J = 7.2 Hz), 9.34 (1H, s), 9.50 (1H, d, J = 6.3 Hz).
241g	[D ₂ O Addition]: 3.13 und 3.52 (2H, ABq, J = 18.3 Hz), 5.03 (1H, d, J = 6.1 Hz), 5.67 und 5.77 (2H, ABq, J = 13.5 Hz), 5.71 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 6.1, 8.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.40 (1H, s), 9.60 (1H, d, J = 6.1 Hz).

(Tabelle 2-5)

Nr.	¹ H-NMR (D6-DMSO) δ:
242b	1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.03 und 3.53 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, d, 4.5 Hz), 5.13 und 5.19 (2H, ABq, J = 14 Hz), 5.29-5.31 (1H, m), 5.35 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.66-5.70 (3H, m), 6.03-6.19 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J = 6.0, 8.4 Hz), 8.11 (2H, br s), 8.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.09 (1H, s), 9.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.68 (1H, d, J = 6.0 Hz).
242c	3.02 und 3.54 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 5.04 (1H, d, 5.1 Hz), 5.14 und 5.19 (2H, ABq, J = 14 Hz), 5.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 5.35 (1H, s), 5.67 (3H, m), 5.71 (2H, d, J = 55.8 Hz), 6.00-6.20 (1H, m), 7.95 (1H, dd-like), 8.19 (2H, br s), 8.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.09 (1H, s), 9.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.68 (1H, d, J = 5.4 Hz).
243b	1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.07 und 3.53 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 3.92 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, d, 5.1 Hz), 5.64-5.71 (3H, m), 5.85 (2H, s), 8.00 (1H, dd, J = 6, 3.8, 1 Hz), 8.11 (2H, br s), 8.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.25 (1H, s), 9.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.70 (1H, d, J = 6.3 Hz).
244b	1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.33-2.42 (2H, m), 3.00 and 3.52 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 3.69 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.07 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.62 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.67-5.70 (3H, m), 7.97 (1H, dd, J = 6.6, 8.1 Hz), 8.12 (2H, br s), 8.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.12 (1H, s), 9.45 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.70 (1H, d, J = 6.6 Hz).
245b	0.68 (2H, d, J = 6 Hz), 0.88 (2H, br s), 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.31 (Zentrum, 2H, m), 2.61 (1H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.08 und 3.47 (2H, ABq, J = 16 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.64 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.56 and 5.74 (2H, ABq, J = 14.4 Hz), 5.75 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 6.2, 8.1 Hz), 8.12 (2H, br s), 9.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.16 (1H, s), 9.26 (1H, d, J = 6.2 Hz), 9.46 (1H, d, J = 8.1 Hz).
246b	1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.92 und 3.50 (2H, ABq, J = 18 Hz), 2.95 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.21 (3H, s), 5.01 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.58 (2H, br s), 5.67 (1H, dd, J = 4.8, 8.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.13 (2H, br s), 8.91 (1H, s), 9.45 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.49 (1H, d, J = 8.7 Hz).

(Tabelle 2 - 6)

Nr.	¹ H-NMR (D ₂ O) δ:
250b	[D ₆ -DMSO]: 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.10 und 3.45 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.50-4.68 (4H, m), 5.07 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.63 (1H, J = 13.5 Hz), 5.76 (1H, dd, J = 4.8, 8.4 Hz), 5.85-5.89 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 6.3, 8.1 Hz), 8.15 (2H, s), 9.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.41 (1H, d, J = 6.3 Hz), 9.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.56 (1H, s).
250c	3.09 und 3.46 (2H, ABq, J = 18 Hz), 4.50-4.63 (4H, m), 5.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.66 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5.62-5.87 (4H, m), 7.95 (1H, t, luko), 8.18 (2H, s), 9.12 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.30 (1H, d, J = 9 Hz), 9.51 (1H, s), 9.68 (1H, d, J = 8.1 Hz).
251b	[D ₆ -DMSO]: 1.17 (3H, t, J = 6.6 Hz), 2.69 (Zentrum, 2H, m), 3.15 und 3.47 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3.47-3.81 (4H, m), 4.10 (2H, q, J = 6.6 Hz), 5.04 (1H, d, J = 6.1 Hz), 5.31 und 5.88 (2H, ABq, J = 13.5 Hz), 5.60 (1H, m), 5.80 (1H, dd, J = 5.1, 8.4 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 7.2, 7.6 Hz), 8.12 (2H, s), 9.03-9.05 (2H, m), 9.60 (1H, d, J = 8.4 Hz).
252b	[65/35 Gemisch] 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.67-2.98 (2H, m), 3.31 und 3.62 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3.83-3.90 (1H, m), 4.00-4.17 (1H, m), 4.26-4.38 (2H, m), 4.33 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.61 and 5.93 (2H, ABq, J = 14.4 Hz), 5.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 6.3, 8.1 Hz), 8.13 und 8.15 (ca 0.65H each, s).
253b	[55/45 Gemisch] 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.36 und 2.40 (1.65H und 1.35H, jedes s), 2.67-2.98 (2H, m), 3.35 und 3.66 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3.82-3.89 (1H, m), 3.99-4.08 (1H, m), 4.21-4.51 (2H, m), 4.32 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.62-5.74 (1H, m), 5.72 und 5.99 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.87 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 6.3, 8.1 Hz), 8.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.92 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.99 und 8.95 (ca 0.55H and 0.45H, jedes s).
254b	1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.74-2.84 (1H, m), 3.01 (Zentrum, 1H, m), 3.11 (3H, s), 3.31 und 3.63 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 3.35-4.25 (4H, m), 4.33 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.61 und 5.94 (2H, ABq, J = 14.7 Hz), 5.76 (Zentrum, 1H, m), 5.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 6.3, 8.1 Hz), 8.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.88 (1H, d, J = 6.3 Hz), 9.05 (1H, s).
255c	[D ₆ -DMSO]: 2.20 (2H, br s), 3.15 und 3.45 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 3.28 (3H, s), 3.56 (2H, br s), 4.10 (2H, br s), 5.05 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.32 und 5.33 (2H, ABq, J = 14.4 Hz), 5.74 (2H, d, J = 55.2 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.8, 8.1 Hz), 7.21 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.22 (2H, br s), 8.61 (1H, d, J = 6 Hz), 9.71 (1H, d, J = 8.1 Hz).

(Tabelle 3 - 1)

Nr.	IR (KBr) cm^{-1} (Die Daten in " () " stammen vom 4-Ester des quaternären Ammoniumsalzes???)
211b	3406, 2979, 1772, 1614, 1527, 1389, 1117, 1037, 619. (CHCl ₃) : 3260, 3220, 1773, br1704, 1633, 1611, 1240, 1151, 1037.)
211c	3388, 1772, 1672, 1612, 1527, 1396, 1117, 619. (CHCl ₃) : br 3218, 1771, br1713, 1634, 1611, 1243, 1154.)
212c	3405, 2975, 1780, 1675, 1616, 1529, 1487, 1461, 1394, 1153, 1062, 991, 862, 760 .
213b	3405, 1774, 1672, 1631, 1525, 1385, 1117, 1037, 611. (Nujol : 3213, 1788, br1713, 1633, 1612, 1248, 1157, 1038, .)
214b	3398, 1772, 1668, 1610, 1527, 1389, 1234, 1117, 1038, 619. (Nujol : 3210, 1788, 1716, 1686, 1635, 1612, 1247, 1174, 1155, 1038.)
214c	3425, 1772, 1672, 1612, 1525, 1394, 1120, 1081, 619. (Nujol : 3210, 1788, 1716, 1686, 1635, 1612, 1247, 1174, 1155, 1038.)
215d	3409, 1774, 1671, 1633, 1527, 1389, 1230, 1151, 1063, 1018, 759, 625, 581.
216d	3394, 1772, 1672, 1635, 1612, 1527, 1390, 1120, 1065, 619. (CHCl ₃) : 3401, 3223, br1774, 1718, 1684, 1635, 1612, 1247, 1174, 1155, 1062.)
* 216b	3374, 1776, 1664, br 1635, 1535, 1464, 1385, 1115, 1034, 758, 619. (CHCl ₃) : 3406, 1792, 1722, 1681, 1635, 1612, 1228, 1155, 1037.)
216g	3384, 1772, 1670, br 1612, 1527, 1404, 1389, 1066, 1018, 760.
220b	3423, 1756, 1666, 1647, 1603, 1539, 1458, 1396, 1038, 762.
221b	3408, 1770, 1668, 1616, 1525, 1463, 1398, 1119, 1037, 619. (Nujol: 3267, 3221, 1772, 1714, 1686, 1637, 1612, 1250, 1159, 1109, 1037.)

* nicht in der vorliegenden Erfindung enthalten

(Tabelle 3 - 2)

Nr.	IR (KBr) cm^{-1}
221c	Nujol: 3278, 3116, 3046, 1772, 1714, 1685, 1641, 1277, 1234, 1090. (Nujol: 3267, 3217, 1770, 1712, 1691, 1637, 1614, 1250, 1174, 1157, 1120, 1005.)
221d	3408, 3174, 3030, 1778, 1674, 1635, 1525, 1463, 1400, 1113, 1065, 619.
221a	3409, 3035, 1772, 1670, 1616, 1463, 1398, 1118, 1039, 619. (CHCl ₃ : 3406, 3213, 1770, 1713, 1637, 1612, 1247, 1174, 1155, 1039.)
222b	3413, 1774, 1672, 1635, 1525, 1464, 1398, 1117, 1039, 619.
222c	3406, 1774, 1674, 1616, 1527, 1463, 1398, 1119, 1083, 619.
223c	3406, 1774, 1673, 1614, 1527, 1463, 1400, 1117, 1082, 619. (Nujol: 3400, 3214, 1789, 1714, 1682, 1614, 1250, 1156, 860.)
224b	Nujol: 3309, 1763, br 1680, 1610, 1039. (Nujol: 3434, 3219, 1784, 1716, 1686, 1637, 1612, 1586, 1248, 1157, 1038.)
224c	Nujol: 3310, 1768, 1672, 1603, 1057. (Nujol: 3433, 3201, 1768, 1732, 1712, 1689, 1639, 1614, 1248, 1155, 1120, 1001.)
225c	3400, 1774, 1676, 1616, 1527, 1466, 1400, 1113, 1072, 617.
226b	3406, 3184, 2983, 1782, 1674, 1637, 1525, 1467, 1221, 1153, 1110, 1039, 617, 588. (Nujol: 3430, 3271, 3213, 1770, 1714, 1684, 1639, 1614, 1248, 1157, 1035.)
226c	3409, 3030, 2810, 1776, 1676, 1635, 1616, 1527, 1465, 1402, 1119, 1080, 619 (Nujol: 3428, 3265, 3201, 1767, 1730, 1711, 1689, 1639, 1614, 1248, 1155, 1120, 1057.)

(Tabelle 3 - 3)

Nr.	IR (KBr) cm ⁻¹
227c	3401, 1770, 1674, 1523, 1475, 1265, 1203, 1132, 721.
231b	3412, 1771, 1655, 1625, 1522, 1399, 1358, 1298, 1153, 1038, 758.
232b	3340, 3190, 1776, 1661, 1567, 1524, 1490, 1402, 1311, 1217, 1162, 1035, 760.
233b	3398, 3171, 3023, 1772, 1670, br1613, 1526, 1461, 1401, 1356, 1037, 760.
234b	3398, 3034, 1767, 1670, 1614, 1525, 1475, 1394, 1356, 1319, 1148, 1037, 758.
234c	3398, 3023, 1774, 1676, 1616, 1523, 1475, 1396, 1321, 1139, 1078, 1060, 991, 758.
240b	3399, 1774, 1670, br 1613, 1527, 1386, 1292, 1234, 1038, 759.
240c	3422, 1773, 1672, br 1614, 1525, 1389, 1292, 1235, 1069, 991, 760.
241b	3396, 1774, 1669, 1611, 1528, 1458, 1411, 1320, 1083, 1038, 823.
241c	3414, 1774, 1674, 1613, 1527, 1459, 1413, 1321, 1227, 1081, 823.
241g	3414, 1773, 1670, 1612, 1525, 1459, 1413, 1394, 1321, 1242 1078, 823.
242b	3400, 1775, 1670 br 1613, 1528, 1383, 1290, 1234, 1038, 783.

(Tabelle 3 - 4)

Nr.	IR (KBr) cm ⁻¹
242c	3386, 1776, 1674, br 1612, 1528, 1382, 1290, 1234, 1076, 784, 760.
243b	3400, 1776 1671, br 1614, 1527, 1389, 1296, 1231, 1104, 1038, 757.
244b	3396, 1774, 1672, br 1614, 1527, 1462, 1387, 1234, 1037, 760.
245b	3398, 1774, 1670, 1635, 1612, 1527, 1387, 1236, 1065, 756.
246b	3398, 1764, 1680, br 1616, 1533, 1391, 1358, 1239, 1152, 1038, 631.
250b	3399, 1770, 1669, br 1611, 1525, 1484, 1390, 1353, 1146, 1037, 759.
250c	3410, 1772, 1674, 1612, 1525, 1462, 1394, 1352, 1138, 1063, 987, 760.
251b	3412, 1777, 1677, 1636, 1528, 1463, 1406, 1202, 1132, 1039, 800, 722.
252b	3392, 1772, 1707, br 1670, 1606, 1525, 1462, 1389, 1348, 1036, 758.
253b	3383, 1772, 1672, br 1630, 1462, 1389, 1360, 1038, 758.
254b	3415, 1770, 1668, br 1610, 1527, 1462, 1392, 1354, 1038, 760.
255c	3400, 1770, 1654, 1616, 1595, 1524, 1417, 1321, 1144, 1084, 758.

(Tabelle 4-1)

Nr.	Elementaranalyse	Berechneter Wert (%)						Messwert (%)					
		C	H	N	S	F	Cl	C	H	N	S	F	Cl
211b	C ₂₃ H ₂₈ N ₁₀ O ₆ S ₂ ·0,5H ₂ SO ₄ ·6H ₂ O	37,14	5,29	18,83	10,78			37,06	5,10	18,69	10,79		
211c	C ₂₂ H ₂₁ N ₁₀ O ₅ S ₂ F·0,5H ₂ SO ₄ ·5,5H ₂ O	35,77	4,78	18,96	10,85	2,57		35,63	4,66	18,97	11,08	2,45	
212c	C ₂₈ H ₃₃ N ₁₀ O ₇ S ₂ F·0,5H ₂ SO ₄ ·8H ₂ O	44,32	5,18	18,46	8,45	2,50		44,42	5,13	18,67	8,30	2,36	
213b	C ₂₄ H ₂₈ N ₁₀ O ₅ S ₂ ·1,0H ₂ SO ₄ ·4,5H ₂ O	36,97	5,04	17,96	12,34			36,84	4,85	18,10	12,51		
214b	C ₂₃ H ₂₆ N ₁₀ O ₆ S ₂ ·0,5H ₂ SO ₄ ·4H ₂ O	39,03	4,98	19,79	11,33			38,95	4,79	19,63	11,14		
214c	C ₂₂ H ₂₁ N ₁₀ O ₆ S ₂ F·0,5H ₂ SO ₄ ·5H ₂ O	36,21	4,70	19,19	10,99	2,60		36,17	4,42	19,23	10,72	2,76	
215d	C ₂₅ H ₂₉ N ₁₀ O ₆ S ₂ F·0,3H ₂ SO ₄ ·5H ₂ O	35,40	4,71	16,51	12,48	2,24		35,60	4,71	16,48	12,36	2,37	
216d	C ₂₅ H ₂₉ N ₁₀ O ₆ S ₂ F· 0,7H ₂ SO ₄ ·2H ₂ O·0,33iPrOH	40,41	4,89	18,12	11,20	2,46		40,36	4,70	18,05	11,47	2,50	
216b	C ₂₆ H ₃₁ N ₉ O ₆ S ₂ ·0,85H ₂ SO ₄ ·2,5H ₂ O	41,19	5,01	16,63	12,05			41,33	4,91	16,75	11,97		
216g	C ₂₃ H ₂₆ N ₁₀ O ₆ S ₂ ·1,8HCl·4,2H ₂ O	37,13	4,90	18,83	8,62	8,58		37,00	4,93	19,11	8,59	8,52	
220b	C ₂₁ H ₂₁ N ₉ O ₅ S ₂ ·4H ₂ O	40,97	4,75	20,48	10,42			41,09	4,77	20,62	10,62		
221b	C ₂₄ H ₂₈ N ₁₀ O ₅ S ₂ ·0,5H ₂ SO ₄ ·5,5H ₂ O	38,50	5,38	18,71	10,71			38,29	5,18	18,78	10,77		
221c	C ₂₁ H ₂₅ N ₁₀ O ₅ S ₂ F·1,0H ₂ SO ₄ ·8H ₂ O	32,62	5,12	16,54	11,96	2,24		32,72	4,93	16,58	11,51	2,22	
221d	C ₂₄ H ₂₇ N ₁₀ O ₆ S ₂ F·0,8H ₂ SO ₄ ·2H ₂ O	39,33	4,46	19,11	12,25	2,59		39,33	4,33	18,96	12,42	2,48	
221a	C ₂₃ H ₂₆ N ₁₀ O ₆ S ₂ ·0,5H ₂ SO ₄ ·4,2H ₂ O· 0,2iPrOH	39,24	5,02	19,39	11,10			39,23	5,03	19,21	11,38		

* FAB*-Masse 215d 922: [M+1]⁺ 729, 216d 919: [M+1]⁺ 649

* nicht in der vorliegenden Erfindung enthalten

(Tabelle A-2)

Nr.	Elementaranalyse	Berechneter Wert (%)						Messwert (%)					
		C	H	N	S	F	Cl	C	H	N	S	F	Cl
222b	C ₂₅ H ₃₀ N ₁₀ O ₅ S ₂ ·0,68H ₂ SO ₄ ·5,5H ₂ O	38,47	5,47	17,95	11,01			38,25	5,08	18,21	11,01		
222c	C ₂₄ H ₂₇ N ₁₀ O ₅ S ₂ F·0,5H ₂ SO ₄ ·0,8H ₂ O	38,22	5,03	18,57	10,63	2,52		38,27	4,80	18,73	10,54	2,56	
223c	C ₂₅ H ₂₃ N ₁₀ O ₆ S ₂ F·0,7H ₂ SO ₄ ·7H ₂ O	35,60	5,31	16,61	10,27	2,25		35,59	5,17	16,79	10,22	2,54	
224b	C ₂₄ H ₂₈ N ₁₀ O ₅ S ₂ ·0,5H ₂ SO ₄ ·5,8H ₂ O	38,22	6,43	18,57	10,63			37,98	5,19	18,90	10,72		
224c	C ₂₃ H ₂₅ N ₁₀ O ₅ S ₂ F·0,65H ₂ SO ₄ ·0,4H ₂ O	39,54	4,47	20,05	11,47	2,72		39,62	4,45	20,25	11,29	2,68	
225c	C ₂₄ H ₂₇ N ₁₀ O ₅ S ₂ F·0,65H ₂ SO ₄ ·6,4H ₂ O	36,14	5,19	17,66	10,65	2,38		36,09	5,11	17,75	10,70	2,24	
226b	C ₂₆ H ₃₂ N ₁₀ O ₅ S ₂ ·1,4H ₂ SO ₄ ·6H ₂ O	35,73	5,40	16,02	12,47			35,43	5,11	16,11	12,55		
226c	C ₂₅ H ₂₉ N ₁₀ O ₅ S ₂ F·0,8H ₂ SO ₄ ·5,6H ₂ O	36,98	5,19	17,25	11,06	2,34		36,97	4,87	17,33	10,76	2,40	
227c	C ₂₄ H ₂₄ N ₁₀ O ₅ S ₂ F ₄ ·0,8CF ₃ CO ₂ Et·0,8HCl·4,5H ₂ O	35,18	3,99	16,02	7,34	13,91	3,24	35,22	3,64	15,83	7,34	14,07	3,33
231b	C ₂₀ H ₁₉ N ₉ O ₆ S ₂ ·3,1H ₂ O	40,06	4,20	21,02	10,70			39,85	4,20	20,99	10,66		
232b	C ₂₀ H ₂₀ N ₁₀ O ₅ S ₂ ·1,3HCl·3H ₂ O	37,18	4,26	21,68		9,99	7,18	37,46	4,37	21,30		9,02	6,85
233b	C ₂₃ H ₂₆ N ₁₀ O ₅ S ₂ ·1,3HCl·4,4H ₂ O	38,73	5,10	19,64	8,99		6,46	38,96	5,05	19,65	8,60		6,40
234b	C ₂₄ H ₂₈ N ₁₀ O ₆ S ₂ ·1,3HCl·5,5H ₂ O	38,58	5,44	18,75	8,58		6,17	38,84	5,51	18,97	8,35		6,28
234c	C ₂₃ H ₂₅ N ₁₀ O ₅ S ₂ F·1,5HCl·4,8H ₂ O	37,04	4,88	18,78	8,60	2,55	7,13	37,31	4,93	18,70	8,43	2,16	7,02
240b	C ₂₂ H ₂₃ N ₉ O ₆ S ₂ ·3H ₂ O	42,10	4,05	20,08	10,22			41,89	4,61	20,20	10,26		
240c	C ₂₁ H ₂₀ N ₉ O ₆ S ₂ F·3,3H ₂ O	39,60	4,21	19,79	10,07	2,98		39,59	4,20	20,14	10,17	2,82	
241b	C ₂₁ H ₁₉ N ₉ O ₅ S ₂ F ₂ ·2,6H ₂ O	40,21	3,89	20,12	10,24	6,07		40,34	4,05	20,18	10,12	5,80	
241c	C ₂₀ H ₁₆ N ₉ O ₅ S ₂ F ₃ ·2,2H ₂ O	38,55	3,30	20,22	10,29	9,15		38,51	3,63	20,50	9,98	9,34	

* LSIMS 231b 9991: [M + 1]⁺ 546

(Tabelle 4 - 3)

Nr.	Elementaranalyse	Berechneter Wert (%)						Messwert (%)					
		C	H	N	S	F	Cl	C	H	N	S	F	Cl
241g	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₅ S ₂ F ₂ ·3H ₂ O	37,69	3,50	20,82	10,59	6,27		37,89	3,73	20,00	10,79	6,29	
242b	C ₂₃ H ₂₃ N ₆ O ₅ S ₂ ·3H ₂ O	44,29	4,69	20,21	10,28			44,23	4,74	20,34	10,01		
242c	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₅ S ₂ F·1,5H ₂ O	44,00	3,86	20,99	10,68	3,16		44,25	4,14	20,96	10,64	2,82	
243b	C ₂₂ H ₂₃ N ₆ O ₅ S ₂ ·3,2H ₂ O	41,86	4,03	19,97	10,16			41,78	4,59	20,14	10,06		
244b	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₅ S ₂ Cl·4H ₂ O	40,74	4,76	18,59	9,46		5,23	40,90	4,85	18,34	9,33		5,06
245b	C ₂₆ H ₃₀ N ₁₀ O ₅ S ₂ ·1,2HCl·5H ₂ O	41,06	5,46	18,42	8,43		5,59	41,11	5,47	18,47	8,28		5,79
246b	C ₂₂ H ₂₃ N ₆ O ₅ S ₂ ·4,6H ₂ O	41,26	5,07	19,68	10,01			41,44	5,11	19,80	9,74		
250b	C ₂₃ H ₂₄ N ₁₀ O ₅ S ₂ ·1,25HCl·4,5H ₂ O	38,84	4,85	19,69	9,02		6,23	39,08	4,77	19,84	8,67		6,15
250c	2H ₂ 2N ₁₀ O ₅ S ₂ F·1,07HCl·5H ₂ O	36,82	4,50	19,52	8,94	2,65	6,29	36,82	4,36	19,52	8,66	2,60	5,00
251b	C ₂₄ H ₂₆ N ₁₀ O ₅ S ₂ ·1,55HCl·5,5H ₂ O	35,33	4,02	14,11	6,46	14,93		35,38	3,81	14,08	6,45	14,77	
252b	C ₂₅ H ₂₇ N ₁₁ O ₅ S ₂ ·2,6Cl ₃ CO ₂ H·5,5H ₂ O	39,54	5,07	20,29	8,44		5,60	39,70	5,05	20,17	8,05		5,67
253b	C ₂₆ H ₂₈ N ₁₁ O ₅ S ₂ ·1,23HCl·6,5H ₂ O	39,85	5,30	19,66	8,18		5,57	39,74	5,29	19,80	8,09		5,44
254b	C ₂₅ H ₂₈ N ₁₀ O ₅ S ₂ ·1,3HCl·6,5H ₂ O	39,55	5,35	18,46	8,45		6,07	39,61	5,25	18,43	8,22		6,10
255c	C ₂₃ H ₂₃ N ₁₀ O ₅ S ₂ ·1,3HCl·5,5H ₂ O	38,62	4,62	19,58	9,41	2,66	2,97	38,73	4,38	19,17	9,17	2,38	2,92

* LSIMS 252b 9156: [M+1]⁺ 626, FAB⁺-Masse 255c 204 9211: [M+1]⁺ 603, [M+Na]⁺ 625.

Experiment

[0106] Die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Verbindung (I) gegen verschiedene Bakterien wurde durch ein Agar-Verdünnungsverfahren bestimmt. Das Ergebnis ist in der Tabelle 5 gezeigt. Als Bezugsverbindungen wurden Cefozopran-Hydrochlorid (CZOP), beschrieben in JP(A) Kokai H03-47189, Cefoselis-Sulfat (CFSL), beschrieben in JP(A) Kokai H07-196665 und WO97/41128, Verbindung A, von der die 3-Seitenkette ein Typ von Imidazo[4,5-c]pyridiniummethyl ist, und Vancomycin verwendet. In der Tabelle steht "Ex5-3" bei-

spielsweise für die in Beispiel 5-3 erhaltene erfindungsgemäße Endverbindung, und die anderen sind entsprechend ausgedrückt.

(Tabelle 5)

[0107] Das Ergebnis zeigt, dass die erfindungsgemäße Verbindung (I) starke antibakterielle Wirkungen gegen verschiedene Bakterien, einschließlich MRSA (beispielsweise *S. aureus* SR3626 und *S. aureus* SR3637) aufweist.

Zubereitung 1

[0108] Die in Beispiel 6-3(2) erhaltene Verbindung 37c wird lyophilisiert, so dass eine Injektion erhalten wird.

Zubereitung 2

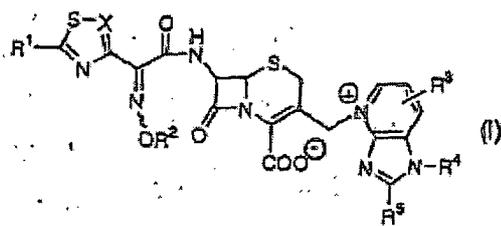
[0109] Das Pulver von der aus Beispiel 29(2) erhaltenen Verbindung 108c wird gefüllt, so dass eine Injektion erhalten wird.

Industrielle Anwendbarkeit

[0110] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich als antibakterielle Mittel. Die vorliegende Erfindung stellt zudem deren Zwischenprodukte bereit.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



wobei

X gleich N ist;

R¹ Amino oder geschütztes Amino ist, wobei die Schutzgruppe aus C₁-C₆-Alkanoyl, ausgewählt aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl, Pivaroyl und Succinyl, C₃-C₅-Alkenoyl, ausgewählt aus Acryloyl, Crotonoyl und Cinnamoyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, ausgewählt aus Benzoyl, Naphthoyl, p-Toluoyl und p-Hydroxybenzoyl, einem Heterocyclcarbonylrest, wobei Heterocycl aus 2-Pyrrolyl, 3-Pyrazolyl, 4-Imidazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1H-Tetrazolyl, 2-Furyl, 3-Thienyl, 4-Oxazolyl, 3-Isloxazolyl, 2-Pyrrolidinyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridazinyl ausgewählt ist, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, ausgewählt aus Methansulfonyl und Ethansulfonyl, C₆-C₁₀-Arylsulfonyl, ausgewählt aus Benzolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl und p-Toluolsulfonyl, substituiertem Oxycarbonyl, ausgewählt aus Methoxymethyloxycarbonyl, Acetylmethyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-Methansulfonylethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2-Cyanoethoxycarbonyl, p-Methylphenoxycarbonyl, p-Methoxyphenoxycarbonyl, p-Chlorphenoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Methylbenzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, p-Chlorbenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl (Boc) und 2-Propenyloxycarbonyl, substituiertem Silyl, ausgewählt aus Trimethylsilyl und tert-Butyldimethylsilyl, und gegebenenfalls substituiertem Aralkyl, ausgewählt aus p-Methoxybenzyl (PMB) und Benzhydryl (BH), ausgewählt ist;

R² Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes C₃-C₇-Cycloalkyl ist, wobei die fakultativen Substituenten von C₁-C₆-Alkyl und C₃-C₇-Cycloalkyl aus Halogen ausgewählt aus F, Cl und Br, Hydroxy, Carboxy, Cyano, Amino, Carbamoyloxy, Sulfamoyl, C₁-C₆-Alkoxy, ausgewählt aus Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkylthio, ausgewählt aus Methylthio und Ethylthio, ausgewählt sind;

R³ Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkylthio oder Amino, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₆-Alkyl, ausgewählt aus Methyl und Ethyl, und der oben beschriebenen Amino-Schutzgruppe, ist, wobei die fakultativen Substituenten von C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkylthio Halogen, ausgewählt aus F, Cl und Br, Hydroxy, Carboxy, Cyano, Amino, Carbamoyloxy, Sulfamoyl, C₁-C₆-Alkoxy, ausgewählt aus Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl, und C₁-C₆-Alkylthio, ausgewählt aus Methylthio und Ethylthio sind;

R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl oder ein N-haltiger heterocyclischer Rest, ausgewählt aus Azetidiny, Pyrrolidiny, Piperidiny, Imidazolidiny, Pyrazolidiny, Piperaziny, Thiazolidiny, Oxazolidiny, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolinyl, Oxazolinyl, Imidazolinyl, Pyrrolyl, Pyrazoly, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyridaziny, Pyrimidinyl, Pyraziny, Triazinyl, Imidazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, ausgewählt aus F und Cl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, ausgewählt aus Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl und 2-Hydroxyethyl, gegebenenfalls substituiertem Amino, wobei der Substituent C₁-C₆-Alkyl, ausgewählt aus Methyl, Ethyl und Propyl, ist, gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl, wobei der Substituent aus Methyl und Ethyl ausgewählt ist, C₁-C₆-Alkyl, ausgewählt aus Methyl und Ethyl, C₁-C₆-Alkoxy, ausgewählt aus Methoxy, Ethoxy und Propoxy, Imino-C₁-C₆-alkyl, ausgewählt aus Iminomethyl und 1-Iminoethyl, halogeniertem C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls verestertem Carboxy, Cyano, Nitro, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkoxyalkoxy, ausgewählt aus Methoxymethoxy und Ethoxyethoxy C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, ausgewählt aus Methoxy-carbonyl und Ethoxy-carbonyl, Acylamino, ist, wobei die möglichen Substituenten an dem N-Atom des heterocyclischen Rests zusätzlich die oben beschriebene Amino-Schutzgruppe beinhalten; wobei die fakultativen Substituenten eines jeden der obigen Reste C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy, Cycloalkyl und Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl aus Hydroxy, gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl, wobei der Substituent Methyl, Ethyl, Propyl oder -(CH₂)₃CH(NH₂)CONH₂ ist, Halogen, ausgewählt aus F und Cl, -CO(CH₂)_nCH(NH₂)CONH₂ (n = 1 bis 3), gegebenenfalls substituiertem Amino, wobei der Substituent C₁-C₆-Alkyl, ausgewählt aus Methyl, Ethyl und Propyl, C₂-C₆-Alkenyl, Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, ausgewählt aus Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl und 2-Hydroxyethyl, Sulfonsäureoxy-(C₁-C₆)-alkyl oder Amino-(C₁-C₆)-alkyl ist, C₁-C₆-Alkoxy, ausgewählt aus Methoxy, Ethoxy und Propoxy, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, ausgewählt aus Methoxy-carbonyl und Ethoxy-carbonyl und einem wie oben definierten N-haltigen heterocyclischen Rest ausgewählt sind;

R⁵ Wasserstoff, Amino, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkoxy oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkylthio ist, wobei die fakultativen Substituenten an dem C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkylthio aus Halogen, ausgewählt aus F, Cl und Br, Hydroxy, Carboxy, Cyano, Amino, Carbamoyloxy, Sulfamoyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, ausgewählt aus Methoxy-carbonyl und Ethoxy-carbonyl, C₁-C₆-Alkylthio, ausgewählt aus Methylthio und Ethylthio, ausgewählt sind, oder R⁴ und R⁵ zusammengenommen C₂-C₆-Alkylen bilden können, bei dem ein oder mehrere fakultative Heteroatome dazwischenliegen; und eine Wellenlinie syn- oder anti-Isomerie oder eine Mischung daraus bedeutet, Ester, pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R¹ Amino ist.
3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R² Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, wie in Anspruch 1 definiert, ist.
4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R² C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, ist.
5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R³ Wasserstoff ist.
6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴ Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder ein gegebenenfalls substituiertes N-haltiger heterocyclischer Rest, wie in Anspruch 1 definiert, ist.
7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei R⁴ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder Hydroxy-(C₁-C₆)-alkylamino, oder ein gegebenenfalls substituiertes 4- bis 6-gliedriger N-haltiger gesättigter heterocyclischer Rest, wie vorstehend definiert, ist.
8. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁵ Wasserstoff ist.
9. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.
10. Verbindung nach Anspruch 1, wobei X gleich N ist; R¹ Amino ist; R² Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl ist; R³ Wasserstoff ist; R⁴ Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder ein gegebenenfalls substituiertes N-haltiger heterocyclischer Rest, wie vorstehend definiert, ist; R⁵ Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.
11. Verbindung nach Anspruch 10, wobei X gleich N ist, R¹ Amino ist; R² Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, ist; R³ Wasserstoff ist; R⁴ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls sub-

stituiert mit Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder Hydroxy-(C₁-C₆)-alkylamino, oder ein gegebenenfalls substituierter 4- bis 6-gliedriger N-haltiger gesättigter heterocyclischer Rest, wie vorstehend definiert, ist; R⁵ Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.

12. Verbindung nach Anspruch 11, wobei X gleich N ist; R¹ Amino ist; R² Wasserstoff, -CH₃, -CH₂F, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, oder -CH₂CH₂F ist; R³ Wasserstoff ist; R⁴ Wasserstoff, -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃NHCH₃, -(CH₂)₃NH(CH₂)₂OH, Azetidiny, Pyrrolidiny oder Piperidyl ist; R⁵ Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.

13. Verbindung nach Anspruch 12, wobei X gleich N ist; R¹ Amino ist; R² Wasserstoff, -CH₂F oder -CH₂CH₃ ist; R³ Wasserstoff ist; R⁴ Wasserstoff, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃NHCH₃ oder -(CH₂)₃NH(CH₂)₂OH ist; R⁵ Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.

14. Verbindung nach Anspruch 13, pharmazeutisch verträgliches Salz oder Hydrat davon, wobei X gleich N ist; R¹ Amino ist; R² -CH₂F ist; R³ Wasserstoff ist; R⁴ -(CH₂)₃NHCH₃ ist; R⁵ Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.

15. Verbindung nach Anspruch 14, bei welcher es sich um ein Sulfat oder ein Hydrat davon handelt.

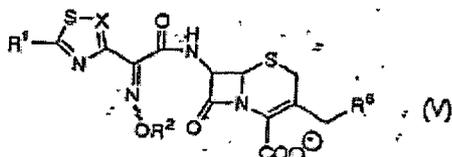
16. Verbindung, pharmazeutisch verträgliches Salz oder Hydrat davon nach Anspruch 1, wobei X gleich N ist; R¹ Amino ist; R² -CH₂CH₃ ist; R³ Wasserstoff ist; R⁴ -(CH₂)₃NHCH₃ ist; R⁵ Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.

17. Verbindung, pharmazeutisch verträgliches Salz oder Hydrat davon nach Anspruch 1, wobei X gleich N ist; R¹ Amino ist; R² -CH₂CH₃ ist; R³ Wasserstoff ist; R⁴ -CH₂CH(NH₂)CH₃ ist; R⁵ Wasserstoff ist; und die Wellenlinie syn-Isomerie bedeutet.

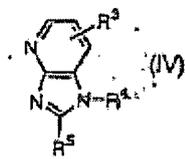
18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, welche antibakterielle Wirkung gegen grampositive Bakterien einschließlich MRSA und gramnegative Bakterien zeigt.

19. Verbindung nach Anspruch 18, deren MIC₅₀-Wert gegen MRSA 50 µg/ml oder weniger beträgt.

20. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, umfassend das Umsetzen einer Verbindung der Formel (V):

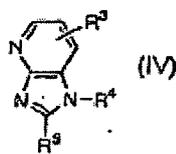


wobei R⁶ eine Abgangsgruppe ist und die anderen Symbole wie vorstehend definiert sind, eines Esters oder eines Salzes davon mit einer Verbindung der Formel (IV):



wobei jedes Symbol wie vorstehend definiert ist, gefolgt von fakultativem Entfernen der Schutzgruppe.

21. Verbindung der Formel (IV):



wobei R³ und R⁵ Wasserstoffatome sind und R⁴ C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, ausgewählt aus gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl, Halogen, -CO(CH₂)_nCH(NH₂)CONH₂

(n = 1 bis 3), Amino, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, Sulfonsäureoxy-(C₁-C₆)-alkyl oder Amino-(C₁-C₆)-alkyl und C₁-C₆-Alkoxy mit Ausnahme von Methyl und Butyl,

C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, ausgewählt aus Hydroxy, gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl, Halogen, -CO(CH₂)_nCH(NH₂CONH₂) (n = 1 bis 3), Amino, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, Sulfonsäureoxy-(C₁-C₆)-alkyl oder Amino-(C₁-C₆)-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl und einem N-haltigen heterocyclischen Rest, wie in Anspruch 1 definiert,

C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, ausgewählt aus Hydroxy, gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl, Halogen, -CO(CH₂)_nCH(NH₂)CONH₂ (n = 1 bis 3), Amino, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, Sulfonsäureoxy-(C₁-C₆)-alkyl oder Amino-(C₁-C₆)-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl und einem N-haltigen heterocyclischen Rest, wie in Anspruch 1 definiert,

Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, ausgewählt aus Hydroxy, gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl, Halogen, -CO(CH₂)_nCH(NH₂)CONH₂ (n = 1 bis 3), Amino, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, Sulfonsäureoxy-(C₁-C₆)-alkyl oder Amino-(C₁-C₆)-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl und einem N-haltigen heterocyclischen Rest, wie in Anspruch 1 definiert;

Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, ausgewählt aus Hydroxy, gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl, Halogen, -CO(CH₂)_nCH(NH₂)CONH₂ (n = 1 bis 3), Amino, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, Sulfonsäureoxy-(C₁-C₆)-alkyl oder Amino-(C₁-C₆)-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl und einem N-haltigen heterocyclischen Rest, wie in Anspruch 1 definiert, oder

ein N-haltiger heterocyclischer Rest ist, wobei der N-haltige heterocyclische Rest aus Azetidiny, Pyrrolidiny, Piperidiny, Imidazolidiny, Pyrazolidiny, Piperiziny, Thiazolidiny, Oxazolidiny, Morpholiny, Thiomorpholiny, Thiazoliny, Oxazoliny, Imidazoliny, Pyrroly, Pyrazoly, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyridaziny, Pyrimidiny, Pyraziny, Triaziny, Imidazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl ausgewählt ist und gegebenenfalls mit einem Rest substituiert ist, der aus Halogen, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertem Amino, gegebenenfalls substituiertem Carbamoyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Imino-(C₁-C₆)-alkyl, halogeniertem C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls verestertem Carboxy, Cyano, Nitro, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkoxyalkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl und Acylamino ausgewählt ist.

22. Verbindung nach Anspruch 21, wobei R³ Wasserstoff ist; R⁴ -(CH₂)₃NR^aCH₃ ist, wobei R^a H oder eine wie vorstehend definierte Amino-Schutzgruppe ist; und R⁵ Wasserstoff ist.

23. Verbindung nach Anspruch 21, wobei R³ Wasserstoff ist; R⁴ -CH₂-CH(NH₂)CH₃ ist und R⁵ Wasserstoff ist.

24. Arzneimittel, welches die Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 enthält.

25. Verwendung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 in der Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen