



(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2022 129 896.5**

(22) Anmeldetag: **11.11.2022**

(43) Offenlegungstag: **16.05.2024**

(51) Int Cl.: **C07F 1/04 (2006.01)**

C07F 1/02 (2006.01)

C07F 1/06 (2006.01)

C07F 3/02 (2006.01)

C07F 1/08 (2006.01)

C07F 15/04 (2006.01)

C07F 15/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

(71) Anmelder:
**Technische Universität Dresden, Körperschaft
des öffentlichen Rechts, 01069 Dresden, DE**

(74) Vertreter:
**Riechelmann & Carlsohn Patentanwälte PartG
mbB, 01219 Dresden, DE**

(72) Erfinder:
**Plietker, Bernd, Prof. Dr., 01328 Dresden, DE;
Kraus, Frank, 88131 Lindau, DE; Izzo, Flavia, 's-
Hertogenbosch, NL; Bleisch, Anton, 01309
Dresden, DE; Peslalz, Philipp, 01159 Dresden, DE**

(56) Ermittelter Stand der Technik:
siehe Folgeseiten

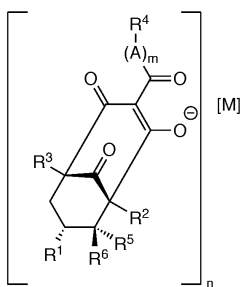
Rechercheantrag gemäß § 43 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

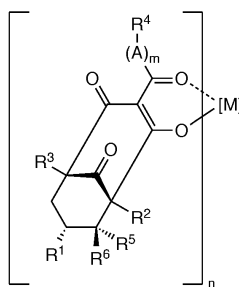
(54) Bezeichnung: **Salze und Komplexe mit 3-Acetyl-4-hydroxybicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion-Derivaten und
Verwendungen dieser Salze und Komplexe**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf Salze und Komplexe von 3-Acetyl-4-Hydro-xybicyclo [3.3.1]non-3-en-2,9-dion-Derivaten. Dabei ist eine Verbindung der allgemeinen Formel IA oder IB

-C₁-C₁₆-Alkenyl, -C₁-C₁₆-Alkyl, Cycloalkyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Heteroaryl besteht; R⁵ Methyl oder Isoprenyl ist; R⁶ Methyl oder Isoprenyl ist; und R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, Amin, Azid, -C₁-C₁₆-Alkyl, -O-C₁-C₁₆-Alkyl, -C₁-C₁₆-Halogenalkyl und Aryl besteht.



(Formel IA)



(Formel IB),

vorgesehen, worin

A -(CH₂)_m- ist und m 0, 1 oder 2 ist;

n 1, 2 oder 3 ist;

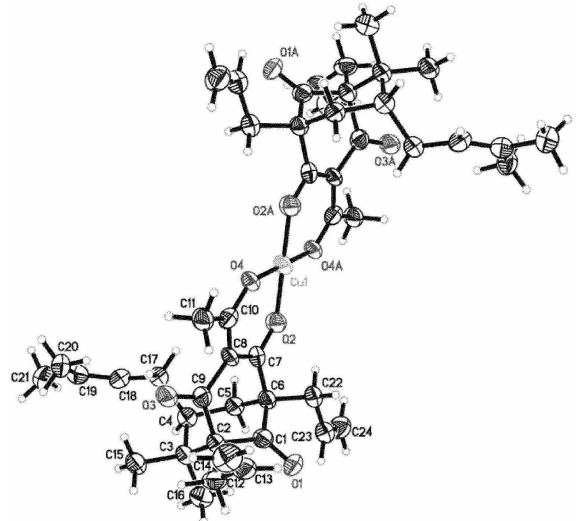
Mein Metallion ist;

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Isoprenyl, Geranyl, Benzyl und Methyl besteht;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl, Isoprenyl und Methyl besteht;

R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl, Isoprenyl, Benzyl und Methyl besteht;

R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -C₁-C₁₆-Alkyl,



(56) Ermittelte Stand der Technik:

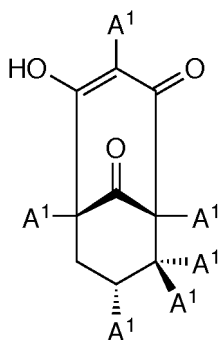
**DONA, Massimo [et al.]: Hyperforin Inhibits
Cancer Invasion and Metastasis. Cancer
REsearch, 2004, No. 64, S. 6225 - 6232.**

**VIEIRA, Flaviana [et al.]: Spectroscopic
Investigation of Organotin(IV) Derivatives of 7-
Epiclusianone: a preliminary in vitro Antitumor
Evaluation of the HN-5 Human Carcinoma Cell. In:
Main Group Metal Chemistry, 2009, Vol. 32, No. 5,
S. 235 - 246.**

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Salze und Komplexe mit 3-Acetyl-4-hydroxybicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion-Derivaten, Verfahren zur Herstellung von Salzen und Komplexen dieser 3-Acetyl-4-hydroxybicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion-Derivate und Verwendungen der Salze und Komplexe dieser 3-Acetyl-4-hydroxybicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion-Derivate.

[0002] 3-Acetyl-4-hydroxybicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion-Derivate weisen die in Formel GS gezeigte Grundstruktur auf



(Formel GS),

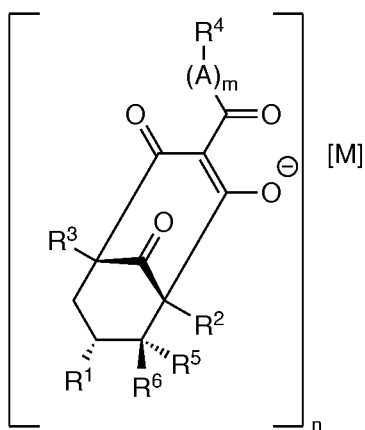
worin A¹ jeweils eine Bindung zu einem Substituenten kennzeichnet. Sie gehören zur Familie der polyzyklischen polyprenylierten Acylphloroglucinole (die auch als PPAPs bezeichnet werden). Einzelheiten zu vorbekannten PPAPs können beispielsweise aus C. Guttroff, A. Baykal, H. Wang, P. Popella, F. Kraus, N. Biber, S. Krauss, F. Götz, B. Plietker, Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols - an emerging class of nonpeptide-based MRSA- and VRE-active antibiotics, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 15852-15855, und P. Popella, A. Baykal, C. Guttroff, P. Francois, P. Sass, B. Plietker, F. Götz, The Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol antibiotic PPAP 23 targets the membrane and iron Metabolism in *Staphylococcus aureus*, *Front. Microbiol.*, 2019, 10, 14, entnommen werden. Die Bezeichnung „polyzyklische polyprenylierte Acylphloroglucinole“ geht auf die ursprünglich isolierten Naturstoffe zurück, die das polyzyklische Grundgerüst und das Acylphloroglucinol als eine Seitengruppe aufweisen. Zu den PPAPs werden auch Verbindungen gezählt, die diese Seitengruppe nicht besitzen. Das gilt beispielsweise für Phloroglucinole. Die ursprünglich isolierten Naturstoffe, beispielsweise Hyperforin, sind außerdem polyprenyliert, während die synthetischen PPAPs heute nicht mehr unbedingt Isoprenylketten aufweisen müssen. Der Familienname ist aber unverändert geblieben. Die Verbindungen mit der in Formel GS gezeigten Grundstruktur sind somit PPAPs, und zwar PPAPs vom Typ B. Die Angabe „Typ B“ kennzeichnet dabei das Kohlenstoffatom des Bizyklus, an dem die exozyklische Acylgruppe sitzt: C1 = Typ A, C3 = Typ B, C5 = Typ C.

[0003] Eine medizinische Verwendung von PPAPs setzt eine ausreichende Wasserlöslichkeit voraus. Die Wasserlöslichkeit bekannter PPAPs ist jedoch gering. Es ist versucht worden, die Wasserlöslichkeit von PPAPs vom Typ A zu verbessern, indem diese als Dicyclohexylammonium-Salze formuliert wurden. Es hat sich allerdings herausgestellt, dass derartige Ammoniumsalze nicht langzeitstabil im wässrigen Medium sind. Außerdem besteht grundsätzlich die Gefahr, dass Substituenten, die die Wasserlöslichkeit verbessern, gleichzeitig die pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen beeinträchtigen. So hat sich herausgestellt, dass die Dicyclohexylammonium-Salze von Typ-A-PPAPs Dicyclohexylamin freisetzen, was sich ungünstig auf die biologische Aktivität auswirkt.

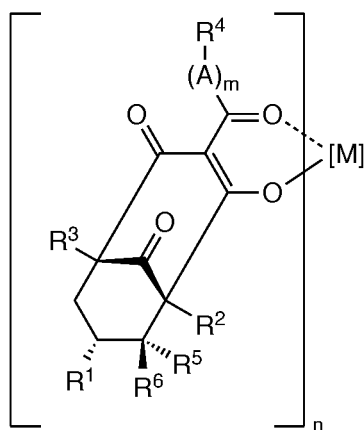
[0004] Aufgabe der Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es soll insbesondere eine Verbindung angegeben werden, die biologisch aktiv ist und eine höhere Löslichkeit und eine bessere Stabilität in wässrigen Medien besitzt.

[0005] Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 10, 12, 13, 14 und 15 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen der Erfindungen ergeben sich aus den Merkmalen der Unteransprüche.

[0006] Nach Maßgabe der Erfindung ist eine Verbindung der allgemeinen Formel IA oder IB vorgesehen



(Formel IA)



(Formel IB),

worin

A $-(CH_2)_m-$ ist und m 0, 1 oder 2 ist;

n 1, 2 oder 3 ist;

Mein Metallion ist;

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Isoprenyl, Geranyl, Benzyl und Methyl besteht;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl, Isoprenyl und Methyl besteht;

R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl, Isoprenyl, Benzyl und Methyl besteht;

R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkenyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkynyl, Cycloalkyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Heteroaryl besteht;

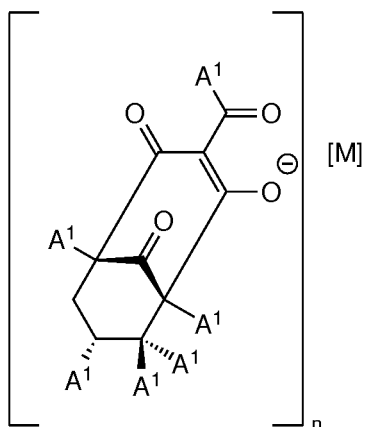
R⁵ Methyl oder Isoprenyl ist;

R⁶ Methyl oder Isoprenyl ist; und

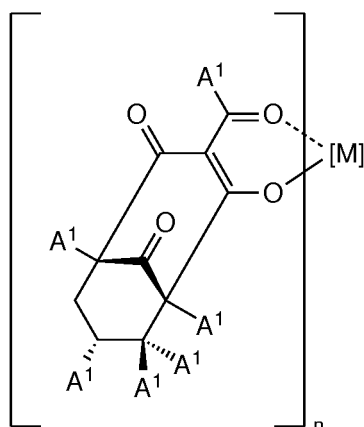
R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, Amin, Azid, $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-O-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Halogenalkyl und Aryl besteht.

[0007] In der Verbindung der allgemeinen Formel IA ist M ein positiv geladenes Metallion. Das Metallion trägt somit eine positive Ladung. Die Verbindung der allgemeinen Formel IA ist ein neutrales Salz.

[0008] Die Verbindung der allgemeinen Formel IA ist ein Metallsalz eines 3-Acetyl-4-hydroxybicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion-Derivats. Die Verbindung der allgemeinen Formel IB ist ein Metallkomplex eines 3-Acetyl-4-hydroxybicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion-Derivats. Die Verbindung der allgemeinen Formel IA oder IB weist die in Formel GS-A oder GS-B gezeigte Grundstruktur auf



(Formel GS-A)



(Formel GS-B),

worin A¹ jeweils eine Bindung zu einem Substituenten kennzeichnet und M jeweils ein Metallion ist.

[0009] Es hat sich herausgestellt, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel IA und die Verbindungen der allgemeinen Formel IB eine deutlich höhere Wasserlöslichkeit als die aus dem Stand der Technik bekannten PPAPs aufweisen. Die stark erhöhte Wasserlöslichkeit ist nicht auf eine Transformation von Seitenketten vorbekannter PPAPs zurückzuführen. Eine solche Transformation könnte die biologische Aktivität der Verbindungen beeinflussen. Im Gegensatz dazu weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine amphiphile Struktur auf, deren hydrophobes Grundgerüst unverändert erhalten ist. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen somit eine biologische Aktivität und eine hohe Wasserlöslichkeit. Sie sind darüber hinaus in wässrigen Medien stabil. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind außerdem luft- und hydrolysestabil. Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen katalytisch aktive Verbindungen. Die biologische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht deren Verwendungen als Antibiotika. Sie können in der Antibiotikaforschung eingesetzt werden.

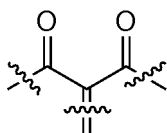
[0010] Es hat sich ferner herausgestellt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine höhere Wasserlöslichkeit besitzen im Vergleich zu der Wasserlöslichkeit von Verbindungen, die nur aus der protonierten organischen Einheit der erfindungsgemäßen Verbindungen bestehen. Das heißt mit anderen Worten: Eine Verbindung der allgemeinen Formel IA oder IB weist eine deutlich bessere Wasserlöslichkeit auf als eine Vergleichsverbindung, die die gleiche, allerdings protonierte organische Einheit aufweist. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher besser bioverfügbar bei gleichbleibender Aktivität im Vergleich zu den genannten Vergleichsverbindungen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind physikalisch auch Feststoffe, sprich Pulver, die besser zu handhaben sind bezogen auf biologische Anwendungen. Die Vergleichsverbindungen sind Öle oder Harze. Dies erschwert das Abwiegen und Umfüllen der Vergleichsverbindungen erheblich.

[0011] Es wird angenommen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen die Bluthirnschranke passieren können. Die Erfinder konnten deutliche Wechselwirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Ionenkanälen nachweisen. Mittels der erfindungsgemäßen Verbindungen konnte eine Aktivierung des TRPC6-Kalziumionenkanals induziert werden. Das gelang insbesondere mit der erfindungsgemäßen Verbindung E1. Dadurch kam es zu einem TRPC6-dirigierten Kalziuminflux ins Zellinnere. PC12 Zellen, die TRPC6 exprimieren, wurden mit E1 in einem FLIPR-Calcium-4-Assay nach der Methode K. Leuner, V. Kazanski, M. Müller FASEB J. 2007;21(14):4101-4111 behandelt. Dadurch kam es zu einem Anstieg der Kalziumkonzentration im Zellinneren. Dieser Kalziumionenkanal wird in der Niere, aber auch im Gehirn exprimiert. Es findet eine Wechselwirkung zwischen den erfindungsgemäßen Verbindungen und Ionenkanälen statt. Die Erfinder vermuten, dass eine Wechselwirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auch mit Ionenkanälen, die hinter der Bluthirnschranke liegen, stattfindet. Die starke Bindung zwischen dem Metallion M der erfindungsgemäßen Verbindungen und der organischen Einheit der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht nach den Erwartungen der Erfinder somit deren Nutzung als Ionen-Carrier. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf diese Weise zum Kationentransport über Membranen, beispielsweise biologische Membranen wie Zellmembranen, oder andere Barrieren genutzt werden. Ein derartiger Kationentransport könnte in ähnlicher Weise erfolgen wie bei bakteriellen Siderophoren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel IB könnten die Möglichkeit bieten, die bereits bekannte protonophore Wirkungsweise von PPAPs für den Transport von Metallionen abzuändern.

[0012] Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen einerseits jeweils ein Metallion M und andererseits zumindest eine organische Einheit auf. Die organische Einheit ist im Fall der Verbindung der allgemeinen Formel IA ein Anion, das über eine ionische Bindung mit dem Metallion verbunden ist. Im Fall der Verbindung der allgemeinen Formel IB ein Ligand, der gemeinsam mit dem als Zentralteilchen dienenden Metallion einen Komplex bildet. Die Verbindung der allgemeinen Formel IA unterscheidet sich von der Verbindung der allgemeinen Formel IB durch die Art der Bindung der organischen Einheit an das Metallion.

[0013] Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass n 1, 2 oder 3 ist. Ob n 1, 2 oder 3 ist, hängt von der Wertigkeit des Metallions M ab. Es kann vorgesehen sein, dass n gleich 1 ist, wenn das Metallion einwertig ist. Es kann vorgesehen sein, dass n gleich 2 ist, wenn das Metallionen zweiwertig ist. Es kann vorgesehen sein, dass n gleich 3 ist, wenn das Metallionen zweiwertig ist.

[0014] Die Verbindung der allgemeinen Formel I weist eine Acetylacetonat-Einheit der Formel



auf. An diese Einheit ist das Metallion M - im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel IA ionisch und im Fall der Verbindung der allgemeinen Formel IB koordinativ - gebunden. Es wird angenommen, dass die biologische und katalytische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Bindung zurückzuführen ist. Die katalytische Aktivität ist außerdem auf die wasserstoffbrückenbindenden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen zurückzuführen.

[0015] Nachfolgend werden Einzelheiten der Verbindungen der allgemeinen Formel IA und anschließend Einzelheiten der Verbindungen der allgemeinen Formel IB beschrieben.

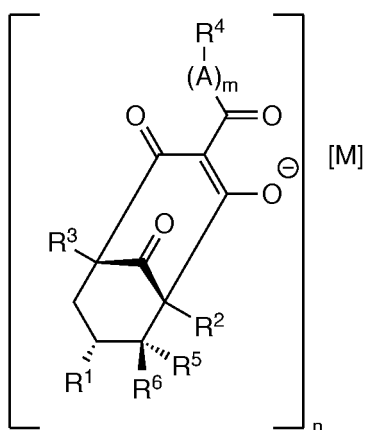
Verbindung der allgemeinen Formel IA

[0016] Die erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel IA ist ein Salz eines Metallions M. Vorzugsweise handelt es bei dem Metallions M um ein Metallkation, besonders bevorzugt um ein Alkali- oder Erdalkalimetallion. Die Zahl n ist vorzugsweise 1 oder 2. Es hat sich herausgestellt, dass Verbindungen der allgemeinen Formel IA, in denen M ein Alkali- oder Erdalkalimetallion ist, eine starke Erhöhung der Wasserlöslichkeit gegenüber vorbekannten PPAPs aufweisen. Eine solche Erhöhung der Wasserlöslichkeit ist für eine Anwendung dieser Verbindungen im biologischen Kontext vor besonderem Vorteil.

[0017] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel IA sind biologisch aktiv. Sie besitzen eine antibakterielle Aktivität. Es hat sich herausgestellt, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel IA eine höhere antibakterielle Aktivität besitzen als Verbindungen, deren organische Einheit protoniert ist.

[0018] Die Verbindungen der allgemeinen Formel IA sind biologisch aktiv, wasserlöslich und in wässriger Lösung stabil.

[0019] Bevorzugt ist eine Verbindung der allgemeinen Formel IA



(Formel IA)

vorgesehen, worin

A $-(CH_2)_m-$ ist und m 0, 1 oder 2 ist;

n 1 oder 2 ist;

M ein Alkali- oder Erdalkalimetallion ist;

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Isoprenyl, Geranyl, Benzyl und Methyl besteht;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl, Isoprenyl und Methyl besteht;

R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl, Isoprenyl, Benzyl und Methyl besteht;

R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkenyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkynyl, Cycloalkyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Heteroaryl besteht;

R⁵ Methyl oder Isoprenyl ist;

R⁶ Methyl oder Isoprenyl ist; und

R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, Amin, Azid, -C₁-C₁₆-Alkyl, -O-C₁-C₁₆-Alkyl, -C₁-C₁₆-Halogenalkyl und Aryl besteht.

[0020] Vorzugsweise ist R⁴ aus der Gruppe ausgewählt, die aus -C₁-C₁₆-Alkyl, -C₁-C₁₆-Alkenyl, -C₁-C₁₆-Alkinylnyl, Cycloalkyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Heteroaryl besteht, wobei R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -C₁-C₁₆-Alkyl, -O-C₁-C₁₆-Alkyl, -C₁-C₁₆-Fluoralkyl, Azid und Aryl besteht. Besonders bevorzugt ist R⁷ -C₁-C₁₆-Fluoralkyl, -O-C₁-C₁₈-Alkyl oder Azid.

[0021] Vorzugsweise ist R⁴ aus der Gruppe ausgewählt, die aus -C₁-C₁₆-Alkyl, -C₁-C₁₆-Alkinylnyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem Heteroaryl besteht, wobei R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -C₁-C₁₆-Alkyl, -O-C₁-C₁₆-Alkyl, -C₁-C₁₆-Fluoralkyl, Azid und Aryl besteht. Besonders bevorzugt ist R⁷-C₁-C₁₆-Fluoralkyl, -O-C₁-C₁₈-Alkyl oder Azid.

[0022] Erfindungsgemäß kann M aus der Gruppe ausgewählt sein, die aus Lithium, Natrium, Kalium und Magnesium besteht. Vorzugsweise ist der Substituent R⁴ aus der Gruppe ausgewählt, die aus -C₁-C₁₆-Alkyl, -C₁-C₁₆-Alkinylnyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem Heteroaryl besteht. Besonders bevorzugt ist der Substituent R⁴ aus der Gruppe ausgewählt, die aus Methyl, Ethinyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Phenyl und Thienyl besteht. Vorzugsweise ist R⁷ aus der Gruppe ausgewählt, die aus -C₁-C₁₆-Alkyl, -O-C₁-C₁₆-Alkyl, -C₁-C₁₆-Fluoralkyl, Azid und Aryl besteht. Besonders bevorzugt ist R⁷ -C₁-C₁₆-Fluoralkyl, -O-C₁-C₁₈-Alkyl oder Azid.

[0023] Vorzugsweise ist der Substituent R¹ Isoprenyl. Vorzugsweise sind die Substituenten R² und R³ jeweils Allyl. Vorzugsweise sind die Substituenten R⁵ und R⁶ jeweils Methyl.

Verbindung der allgemeinen Formel IB

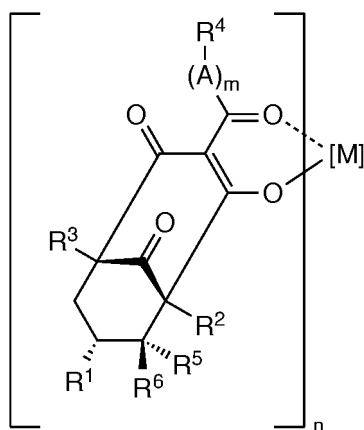
[0024] Die erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel IB ist ein Komplex, dessen Zentralteilchen das Metallion M ist. Vorzugsweise handelt es bei dem Metallion M um ein Metallkation, besonders bevorzugt um ein zwei- oder dreiwertiges Metallkation. Das Metallkation kann jedoch auch ein einwertiges Metallion sein. Bei dem Metallkation handelt sich bevorzugt um ein Übergangsmetallion, besonders bevorzugt um ein zwei- oder dreiwertiges Übergangsmetallkation. Die Zahl n ist vorzugsweise 2 oder 3. Handelt es sich bei dem Übergangsmetallion um ein einwertiges Übergangsmetallkation, so ist n vorzugsweise 1.

[0025] In den Verbindungen der allgemeinen Formel IB sind die Metallionen chelatisiert. Die organische Einheit der Verbindungen der allgemeinen Formel IB bewirkt dabei die Chelatisierung des Übergangsmetallions. Es kann vorgesehen sein, dass das Übergangsmetallion eine Oxidationsstufe von +I (einwertiges Übergangsmetallion), +II (zweiwertiges Übergangsmetallion) oder +III (dreiwertiges Übergangsmetallion) vorliegt. Es hat sich herausgestellt, dass die organische Einheit der Verbindung der allgemeinen Formel IB eine starke Chelatisierung des Metallions M bewirkt. Die starke Chelatisierung ermöglicht die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel IB als Ionen-Carrier. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel IB ermöglichen daher eine medizinische Anwendung durch Kationentransport über Membranen, beispielsweise biologische Membranen wie Zellmembranen, oder andere Barrieren.

[0026] Es hat sich ferner herausgestellt, dass die Chelatisierung des Metallions in den Verbindungen der allgemeinen Formel IB keine oder nur geringe Auswirkungen auf die biologische Aktivität der organischen Einheit aufweist. Weder die Bioaktivität noch die Zytotoxizität bezüglich humanen Zelllinien werden beeinträchtigt, obwohl die Verbindungen der allgemeinen Formel IB eine hohe Wasserlöslichkeit besitzen. Das steht insbesondere im Gegensatz zu den aus dem Stand der Technik bekannten Salzen von Typ-A-PPAPs, die Dicyclohexylamin freisetzen.

[0027] Die Verbindungen der allgemeinen Formel IB sind biologisch aktiv, wasserlöslich und in wässriger Lösung stabil. Sie besitzen insbesondere antiinfektive Eigenschaften. Sie sind somit auch antibakteriell aktiv.

[0028] Bevorzugt ist eine Verbindung der allgemeinen Formel IB



(Formel IB)

vorgesehen, worin

A $-(CH_2)_m-$ ist und m 0, 1 oder 2 ist;

n 2 oder 3 ist;

Mein Übergangsmetallion ist;

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Isoprenyl, Geranyl, Benzyl und Methyl besteht;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl, Isoprenyl und Methyl besteht;

R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl, Isoprenyl, Benzyl und Methyl besteht;

R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkenyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkynyl, Cycloalkyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Heteroaryl besteht;

R⁵ Methyl oder Isoprenyl ist;

R⁶ Methyl oder Isoprenyl ist; und

R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, Amin, Azid, $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-O-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Halogenalkyl und Aryl besteht.

[0029] Vorzugsweise ist R⁴ aus der Gruppe ausgewählt, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkenyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkynyl, Cycloalkyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Heteroaryl besteht, wobei R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-O-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Fluoralkyl, Azid und Aryl besteht. Besonders bevorzugt ist R⁷ $-C_1-C_{16}$ -Fluoralkyl, $-O-C_1-C_{18}$ -Alkyl oder Azid.

[0030] Vorzugsweise ist R⁴ aus der Gruppe ausgewählt, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkynyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem Heteroaryl besteht, wobei R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-O-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Fluoralkyl, Azid und Aryl besteht. Besonders bevorzugt ist R⁷ $-C_1-C_{16}$ -Fluoralkyl, $-O-C_1-C_{18}$ -Alkyl oder Azid.

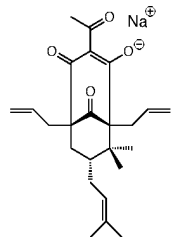
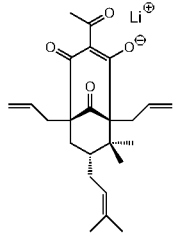
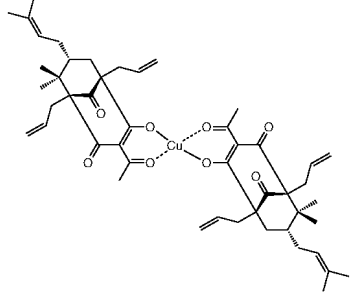
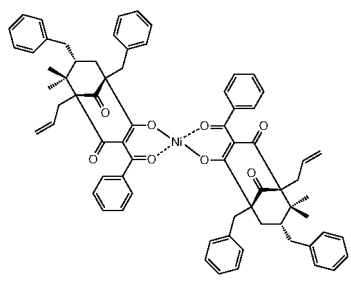
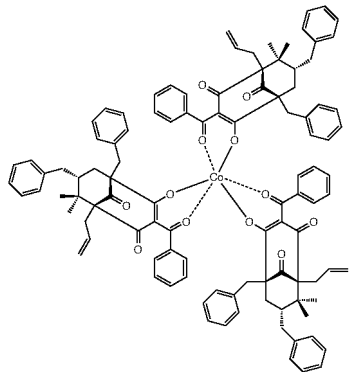
[0031] Erfindungsgemäß kann M aus der Gruppe ausgewählt sein, die aus Kupfer, Nickel und Kobalt besteht. Vorzugsweise ist der Substituent R⁴ aus der Gruppe ausgewählt, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkynyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem Heteroaryl besteht. Besonders bevorzugt ist der Substituent R⁴ aus der Gruppe ausgewählt, die aus Methyl, Ethinyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Phenyl und Thienyl besteht. Vorzugsweise ist R⁷ aus der Gruppe ausgewählt, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-O-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Fluoralkyl, Azid und Aryl besteht. Besonders bevorzugt ist R⁷ $-C_1-C_{16}$ -Fluoralkyl, $-O-C_1-C_{18}$ -Alkyl oder Azid.

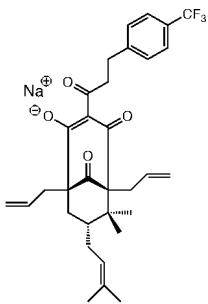
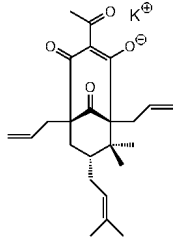
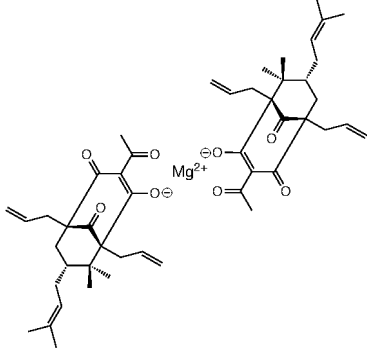
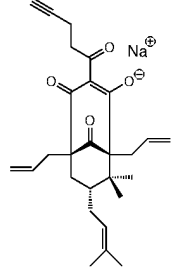
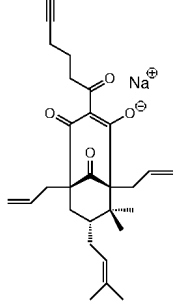
[0032] Vorzugsweise ist der Substituent R¹ Isoprenyl oder Benzyl. Vorzugsweise ist der Substituent R² Allyl. Vorzugsweise ist der Substituent R³ Allyl oder Benzyl. Vorzugsweise sind die Substituenten R⁵ und R⁶ jeweils Methyl.

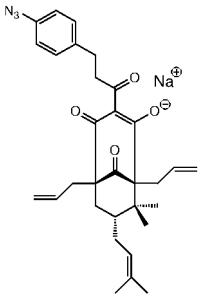
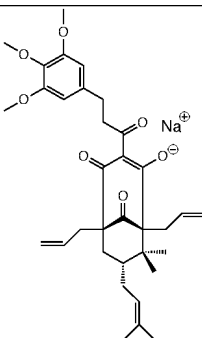
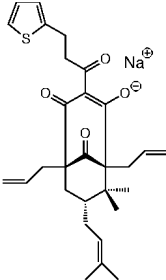
Bevorzugte Beispiele erfindungsgemäßer Verbindungen

[0033] Bevorzugte Beispiele von Verbindungen der allgemeinen Formel IA und der allgemeinen Formel IB sind in der nachstehenden Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Verbindung	Struktur	Name
E1		(1S,5S,7R)-3-Acetyl-1,5-diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I)
E2		(1S,5S,7R)-3-Acetyl-1,5-diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Lithium(I)
E3		Bis((1S,5S,7R)-3-acetyl-1,5-diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat)-Kupfer(II)
E4		Bis((1S,5R,7R)-5-allyl-3-benzoyl-1,7-dibenzyl-6,6-dimethyl-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat)-Nickel(II)
E5		Tris((1S,5R,7R)-5-allyl-3-benzoyl-1,7-dibenzyl-6,6-dimethyl-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat)-Cobalt(III)

Verbindung	Struktur	Name
E6		(1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxo-3-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoyl)bicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I)
E7		(1S,5S,7R)-3-acetyl-1,5-diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Kalium(I)
E8		Bis((1S,5S,7R)-3-acetyl-1,5-diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat)-Magnesium(II)
E9		(1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxo-3-(pent-4-ynoyl)bicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I)
E10		(1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-3-(hex-5-ynoyl)-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I)

Verbindung	Struktur	Name
E11		(1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-3-(3-(4-azidophenyl)propanoyl)-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I)
E12		(1S,5S,7R)-1,5-diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxo-3-(3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propanoyl)bicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I)
E13		(1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxo-3-(3-(thiophen-2-yl)propanoyl)bicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I)

[0034] Die Verbindung E1 ist eine Verbindung der allgemeinen Formel IA, in der m 0 ist, n 1 ist; M Na⁺ ist; R¹ Isoprenyl ist; R² und R³ Allyl sind, R⁴ Methyl ist, R⁵ und R⁶ Methyl sind.

[0035] Die Verbindung E2 ist eine Verbindung der allgemeinen Formel IA, in der m 0 ist, n 1 ist; M Li⁺ ist; R¹ Isoprenyl ist; R² und R³ Allyl sind, R⁴ Methyl ist, R⁵ und R⁶ Methyl sind.

[0036] Die Verbindung E3 ist eine Verbindung der allgemeinen Formel IB, in der m 0 ist, n 2 ist; M Cu²⁺ ist; R¹ Isoprenyl ist; R² und R³ Allyl sind, R⁴ Methyl ist, R⁵ und R⁶ Methyl sind.

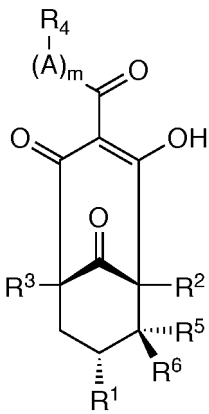
[0037] Die Verbindung E4 ist eine Verbindung der allgemeinen Formel IB, in der m 0 ist, n 2 ist; M Ni²⁺ ist; R¹ Benzyl ist; R² Allyl ist, R³ Benzyl ist, R⁴ Phenyl ist, R⁵ und R⁶ Methyl sind.

[0038] Die Verbindung E5 ist eine Verbindung der allgemeinen Formel IB, in der m 0 ist, n 3 ist; M Co³⁺ ist; R¹ Benzyl ist; R² Allyl ist, R³ Benzyl ist, R⁴ Phenyl ist, R⁵ und R⁶ Methyl sind.

[0039] Die Verbindung E6 ist eine Verbindung der allgemeinen Formel IA, in der m 2 ist, n 1 ist; M Na⁺ ist; R¹ Isoprenyl ist; R² und R³ Allyl sind, R⁴ Phenyl ist, R⁵ und R⁶ Methyl sind und R⁷ Trifluormethyl ist.

[0040] Die Verbindung E7 ist eine Verbindung der allgemeinen Formel IA, in der m 0 ist, n 1 ist; M K⁺ ist; R¹ Isoprenyl ist; R² und R³ Allyl sind, R⁴ Methyl ist, R⁵ und R⁶ Methyl sind.

[0041] Die Verbindung E8 ist eine Verbindung der allgemeinen Formel IA, in der m 0 ist, n 2 ist; M Mg²⁺ ist; R¹ Isoprenyl ist; R² und R³ Allyl sind, R⁴ Methyl ist, R⁵ und R⁶ Methyl sind.



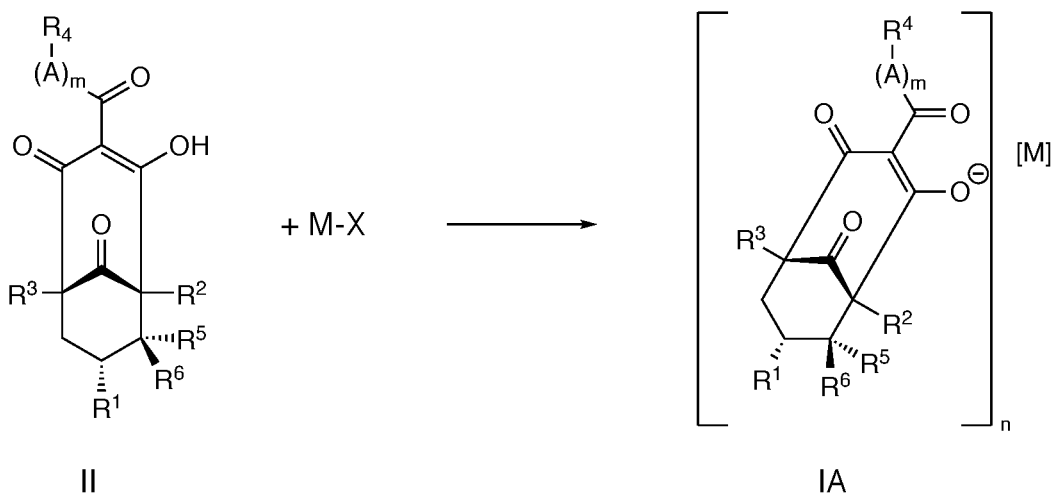
(Formel II),

worin A, m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die im Zusammenhang mit der Verbindung der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel M-X,
worin M ein Metallion ist und X aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Halogen und einem organischen Rest besteht,
umgesetzt wird.

Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IA

[0048] Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IA kann die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel M-X in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Bei dem organischen Lösungsmittel kann es sich um ein aprotisches, polares Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran (THF), MeOH oder n-Pentan handeln. Vorzugsweise wird Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet. Dabei wird die Verbindung der allgemeinen Formel II in dem organischen Lösungsmittel vorgelegt und die resultierende Lösung auf bevorzugt auf zwischen -100 °C und 10 °C, stärker bevorzugt zwischen -78 und 5 °C, besonders bevorzugt auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird die Verbindung der allgemeinen Formel M-X zugegeben. Bevorzugt erfolgt die Umsetzung für einen Zeitraum von 1 h bis 8 h, stärker bevorzugt von 3 h bis 6 h und besonders bevorzugt 2 h. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei Umgebungsdruck durchgeführt. Die Umsetzung wird vorzugsweise unter Bewegung des Reaktionsgemisches, beispielsweise unter Rühren, durchgeführt. Die Verbindung der allgemeinen Formel II und die Verbindung der allgemeinen Formel M-X liegen vorzugsweise in einem molaren Verhältnis von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5, bevorzugt von 1 : 1 vor.

[0049] Schema 1A veranschaulicht die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IA gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren:



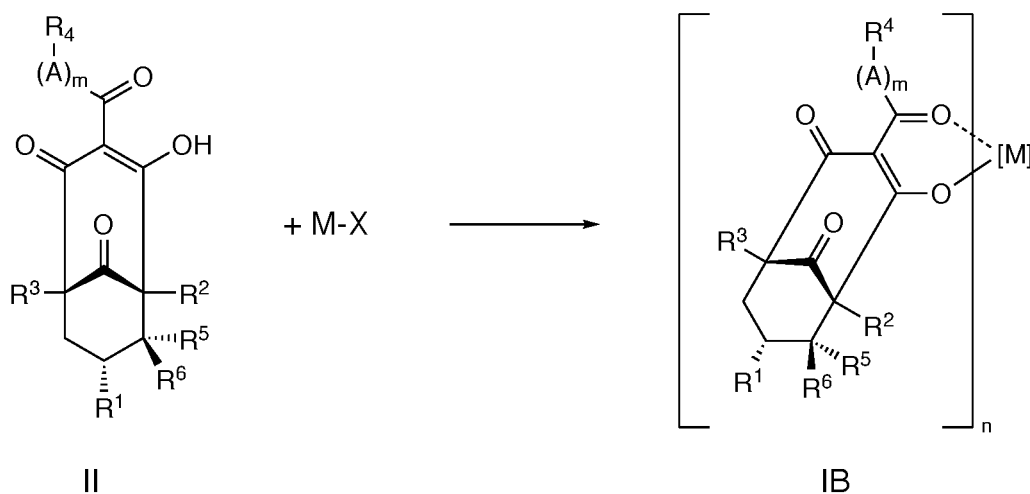
Schema 1A.

[0050] Bei der Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IA, worin M ein Alkalimetallion ist, entsteht eine Verbindung der allgemeinen Formel IA, worin n 1 ist. Bei der Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IA, worin M ein Erdalkalimetallion ist, entsteht eine Verbindung der allgemeinen Formel IA, worin n 2 ist.

Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IB

[0051] Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IB kann die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel M-X in einem organischen Lösungsmittel oder Wasser durchgeführt werden. Bei dem organischen Lösungsmittel kann es sich um ein aprotisches, polares Lösungsmittel wie beispielsweise Acetonitril handeln. Vorzugsweise wird Acetonitril verwendet. Dabei wird die Verbindung der allgemeinen Formel II in dem Lösungsmittel gelöst und die Verbindung der allgemeinen Formel M-X zugegeben. Bevorzugt erfolgt die Umsetzung für einen Zeitraum von 10 min bis 4 h, stärker bevorzugt von 20 min bis 3 h und besonders bevorzugt 2 h. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei Umgebungsdruck durchgeführt. Die Umsetzung wird vorzugsweise unter Bewegung des Reaktionsgemisches, beispielsweise unter Rühren, durchgeführt. Die Verbindung der allgemeinen Formel II und die Verbindung der allgemeinen Formel M-X liegen vorzugsweise in einem molaren Verhältnis von 1 : 1 bis 1 : 0,5, bevorzugt von 1 : 0,6 vor.

[0052] Schema 1B veranschaulicht die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IB gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren:

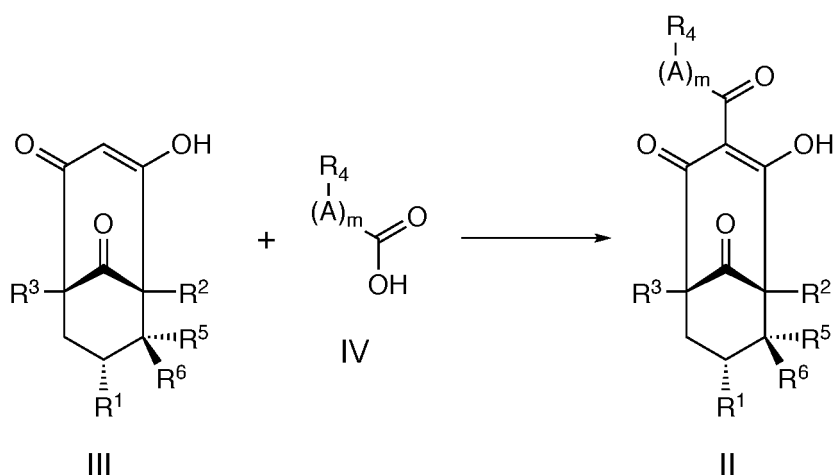


Schema 1B.

[0053] Bei der Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IB, worin M ein zweiwertiges Übergangsmetallion ist, entsteht eine Verbindung der allgemeinen Formel IB, worin n 2 ist. Bei der Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IB, worin M ein dreiwertiges Übergangsmetallion ist, entsteht eine Verbindung der allgemeinen Formel IB, worin n 3 ist.

Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel II

[0054] Schema 1 C veranschaulicht ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel II



Schema 1C

[0055] In der Verbindung der allgemeinen Formel III haben die Substituenten R¹, R², R³, R⁵ und R⁶ die im Zusammenhang mit der Verbindung der allgemeinen Formel II angegebenen Bedeutungen. In der Verbindung der allgemeinen Formel IV haben m und die Substituenten A und R⁴ die im Zusammenhang mit der Verbindung der allgemeinen Formel II angegebenen Bedeutungen. Die Verbindung der allgemeinen Formel IV ist ein Carbonsäure-Derivat.

[0056] Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel II kann beispielsweise wie folgt vorgegangen werden: Zu einer Lösung aus der Verbindung der allgemeinen Formel III (1,0 mmol) in Dichlormethan (DCM) (3,0 mL) werden 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (EDC-HCl) (1,2 mmol), 4-(Di-methylamino)pyridin (DMAP) (1,5 mmol) und eine Verbindung der allgemeinen Formel IV (1,2 mmol) gegeben und über Nacht bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel III, was mittels Dünnschichtchromatografie überprüft werden kann, wird das Reaktionsgemisch mit 2 M HCl Lösung (3 mL) versetzt und mit DCM (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und einer wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat/iso-Hexan 1 : 8) unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel II aufgereinigt.

Definitionen

[0057] Der Ausdruck „Alkyl“ bezieht sich, sofern nichts anderes angegeben ist, insbesondere auf eine gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoff-Gruppe mit einer verzweigten oder unverzweigten Kohlenstoffkette mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele von Alkylgruppen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, n-Hexyl, Octyl, Dodecyl und dergleichen. Die Alkylgruppe kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, wobei jeder Substituent unabhängig Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Aryl, Heteroaryl, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino ist, wenn nicht speziell anders angegeben.

[0058] Der Ausdruck „Alkoxy“ bezieht sich, sofern nichts anderes angegeben ist, insbesondere auf eine Gruppe der Formel -OR, worin R eine Alkylgruppe ist, wie hierin definiert. Beispiele von Alkoxykomponenten umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy und dergleichen. Die Alkoxygruppe kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, wobei jeder Substituent unabhängig Alkyl, Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino ist.

[0059] Der Ausdruck „Cycloalkyl“ bezieht sich, sofern nichts anderes angegeben ist, insbesondere auf gesättigte, carbocyclische Gruppen, die aus mono- oder bicyclischen Ringen bestehen und 3 bis 12 Ringatome aufweisen. Die Cycloalkylgruppe kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, wobei jeder Substituent unabhängig Alkyl, Alkoxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino ist. Beispiele von Cycloalkylgruppen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und dergleichen. Die Cycloalkylgruppe kann teil- oder perfluoriert sein. Die Cycloalkylgruppe kann gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus O, N und S besteht.

[0060] Der Ausdruck „Heterocycloalkyl“ bezieht sich, sofern nichts anderes angegeben ist, auf einen gesättigten cyclischen Ring mit 5 bis 13 Ringatomen, wobei 1 bis 4 der Ringatome Heteroatome, die aus einem oder mehreren von N, O und S ausgewählt sind, und die verbliebenen Ringatome Kohlenstoffatome sind. Beispiele von Heterocycloalkylgruppen umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf Piperidinyl, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Azepinyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazoliny, Imidazolidinyl, O-xazolidinyl, Isoxazolidinyl, Morpholinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl, Chinuclidinyl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, Thiomorpholinyl, Dihydrochinolinyl und 1,4-Diazepan. Die Heterocycloalkylgruppe kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, wobei jeder Substituent unabhängig Alkyl, Alkoxy, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino ist.

[0061] Der Ausdruck „Halogen“ bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0062] Der Ausdruck „Aryl“ bezieht sich, sofern nichts anderes angegeben ist, auf eine cyclische, aromatische Kohlenwasserstoffgruppe, die aus einem mono- oder bicyclischen aromatischen Ringsystem mit 5 bis 13 Ringatomen, bevorzugt 5 oder 6 Ringatomen, besteht oder ein solches Ringsystem aufweist. Die Arylgruppe kann gegebenenfalls eine substituierte Arylgruppe sein. Beispiele von Arylgruppen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Phenyl, Naphthyl, Naphthalenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Oxydiphenyl, Biphenyl, Methylendiphenyl, Aminodiphenyl, Diphenylsulfidyl, Diphenylsulfonyl, Diphenylisopropylidenyl, Benzodioxanyl, Benzofuranyl, Benzodioxyl, Benzopyranyl, Benzoxazinyl, Benzoxazinonyl, Benzopiperadinyl, Benzopiperazinyl, Benzopyrrolidinyl, Benzomorpholinyl, Methylendioxyphenyl, Ethylendioxyphenyl und dergleichen, einschließlich teilweise hydrierte Derivate davon. Der Ausdruck „substituierte Arylgruppe“ bezieht sich insbesondere auf eine Arylgruppe, die gegebenenfalls unabhängig mit ein bis vier Substituenten, bevorzugt einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Cycloalkyl, Heteroalkyl, Halogen, Alkoxy, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Halogenalkyl, Halogenalkoxy und Alkansulfonyl substituiert ist.

[0063] Der Ausdruck „Heteroaryl“ bezieht sich, sofern nichts anderes angegeben ist, auf eine monocyclische, bicyclische oder tricyclische Gruppe mit 5 bis 13, stärker bevorzugt 5 bis 6 Ringatomen mit mindestens einem aromatischen Ring und ferner enthaltend ein, zwei, drei oder vier Ringheteroatome, ausgewählt aus N, O und S, wobei die verbleibenden Ringatome C sind. Das Heteroaryl kann gegebenenfalls mit einem, zwei, drei oder vier Substituenten substituiert sein. Beispiele von Heteroarylgruppen umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf gegebenenfalls substituiertes Imidazolyl, gegebenenfalls substituiertes Oxazolyl, gegebenenfalls substituiertes Thiazolyl, gegebenenfalls substituiertes Pyrazinyl, gegebenenfalls substituiertes Pyrrolyl, gegebenenfalls substituiertes Pyridinyl, gegebenenfalls substituiertes Pyrimidinyl, gegebenenfalls substituiertes Indonyl, gegebenenfalls substituiertes Indolinyl, gegebenenfalls substituiertes Isochinolinyl, gegebenenfalls substituiertes Carbazol-9-yl, gegebenenfalls substituiertes Furanyl, gegebenenfalls substituiertes Benzo-furanyl, gegebenenfalls substituiertes Benzo[1,2,3]thiadiazolyl, gegebenenfalls substituiertes Benzo[b]thiophenyl, gegebenenfalls substituiertes 9H-Thioxanthenyl, gegebenenfalls substituiertes Thi-eno[2,3-c]pyridinyl und gegebenenfalls substituiertes 2,3,6,7-Tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij] chinolin-9-yl.

[0064] Nach Maßgabe der Erfindung ist somit die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel IA oder IB als Medikament vorgesehen. Ferner ist die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel IA oder IB als Medikament zur Behandlung einer Infektionskrankheit, beispielsweise einer bakteriellen Erkrankung, vorgesehen. Das Medikament kann somit zur Diagnostik von Erkrankungen, beispielsweise zur Diagnostik einer Infektionskrankheit, beispielsweise einer bakteriellen Erkrankung, verwendet werden. Das Medikament kann alternativ oder zusätzlich zur Therapie von Erkrankungen, beispielsweise zur Therapie einer Infektionskrankheit, beispielsweise einer bakteriellen Erkrankung, verwendet werden.

[0065] Anstelle eines Medikaments, das eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel IA oder IB ist oder enthält, kann ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung eingesetzt werden.

[0066] Eine Formulierung eines erfindungsgemäßen Medikaments kann durch Mischen einer Verbindung der allgemeinen Formel IA oder IB mit einem Träger oder Hilfsstoff hergestellt werden. Derartige Träger und Hilfsstoffe sind allgemein bekannt.

[0067] Die Erfindung wird nachstehend anhand von Ausführungsbeispielen, die die Erfindung nicht einschränken sollen, unter Bezugnahme auf die Zeichnung näher erläutert. Dabei zeigt

Fig. 1 eine Darstellung der Röntgenkristallstruktur der Verbindung E3.

Beispiele

Beispiel 1

Synthese von (1S,5S,7R)-3-Acetyl-1,5-diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I) (Verbindung E1)

[0068] Zur Herstellung der Verbindung E1 wurde (1S,5S,7R)-3-Acetyl-1,5-diallyl-4-hydroxy-6,6-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)bicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (76,9 mg, 200 µmol, 1,0 Äq.) in THF (2.0 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Dann wurde NaH (60 % in Mineralöl, 8,0 mg, 200 µmol, 1,0 Äq.) zugegeben und die Reaktion bis zum Abklingen der Gasentwicklung gerührt. Die Lösung wurde mit n-Pentan (4 mL) überschichtet und zur Präzipitation für 2 h in den Gefrierschrank gestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Produkt über Nacht im Vakuum getrocknet. Dieser Vorgang wurde mit der Mutterlauge zweifach wiederholt und die Verbindung E1 (49,6 mg, 122 µmol, 61 %) als weißes Pulver erhalten.

[0069] ¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): δ (ppm) = 5,75 - 5,62 (m, 1H), 5,52 - 5,40 (m, 1H), 5,07 - 4,89 (m, 5H), 2,62 - 2,49 (m, 2H), 2,40 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,27 - 2,10 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,52 - 1,44 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

[0070] ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 216,4, 203,6, 193,0, 192,9, 135,3, 135,0, 133,7, 124,9, 122,1, 117,1, 116,7, 67,7, 60,7, 47,6, 45,7, 39,2, 36,0, 30,6, 30,5, 28,8, 26,1, 24,9, 22,2, 17,2.

[0071] IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2973 (w), 2924 (w), 2873 (w), 2055 (w), 2030 (w), 2009 (w), 1711 (w), 1641 (s), 1579 (s), 1533 (s), 1473 (w), 1454 (m), 1368 (s), 1341 (s), 1198 (m), 1136 (w), 1064 (w), 996 (w), 912 (s), 881 (w).

[0072] MS (ESI neg, 70 eV): m/z (%) = 1190 (4), 835 (4), 789 (49), 709 (5), 451 (10), 383 (74) [M-Na]⁻, 341 (6), 280 (100).

[0073] HRMS (ESI, NaC₂₄H₃₁O₄) berechnet ([M-Na]⁻): 383,2228; gefunden: 383,2234.

Beispiel 2

Synthese von (1S,5S,7R)-3-Acetyl-1,5-diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Lithium(I) (Verbindung E2)

[0074] Zur Herstellung der Verbindung E2 wurden (1S,5S,7R)-3-Acetyl-1,5-diallyl-4-hydroxy-6,6-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)bicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (19,2 mg, 50,0 µmol, 1,0 Äq.) in n-Pentan (0,5 mL) vorgelegt und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Dann wurde n-BuLi (2,5 M in n-Hexan, 20 µL, 50 µmol, 1,0 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 5 min bei gleicher Temperatur gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausflockte. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen, der Niederschlag wurde abfiltriert und das Produkt über Nacht im Vakuum getrocknet. Das Produkt E2 (11,6 mg, 29,7 µmol, 59 %) wurde als weißes Pulver erhalten.

[0075] ¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ (ppm) = 5,96 - 5,84 (m, 1H), 5,65 - 5,54 (m, 1H), 5,13 - 4,93 (m, 5H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,57 - 2,46 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,48 - 1,41 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

[0076] ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 216,38, 201,20, 198,17, 197,64, 141,03, 140,87, 136,39, 130,26, 123,71, 122,57, 122,25, 71,86, 65,64, 51,36, 50,99, 42,96, 42,12, 41,68, 36,92, 36,88, 33,76, 32,77, 31,80, 30,97, 30,84, 30,53, 28,19, 27,56, 23,87, 22,80, 19,34, 19,30, 19,09.

[0077] IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2974 (m), 2926 (m), 2877 (m), 2179 (w), 2152 (w), 2039 (w), 1977 (w), 1725 (m), 1663 (m), 1638 (s), 1576 (s), 1530 (s), 1430 (s), 1372 (s), 1132 (m), 1072 (m), 1000 (m), 915 (s), 839 (m), 680 (w), 636 (m), 568 (w), 516 (m).

[0078] MS (ESI neg, 70 eV): m/z (%) = 383 (100) [M-Li]⁻, 280 (70).

[0079] HRMS (ESI, L₁C₂₄H₃₁O₄) berechnet ([M+H]⁺): 383,2228; gefunden: 383,2233.

Beispiel 3

Synthese von Bis((1S,5S,7R)-3-acetyl-1,5-diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat)-Kupfer(II) (Verbindung E3)

[0080] Zur Herstellung der Verbindung E3 wurden $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (6.1 mg, 46 μmol , 0,5 Äq.) in H_2O (1 mL) gelöst und (1S,5S,7R)-3-Acetyl-1,5-diallyl-4-hydroxy-6,6-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)bicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (in 500 μL MeOH, 35,0 mg, 91 μmol , 1,0 Äq.) hinzugefügt. Die Mischung wurde für 10 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend NaOAc (18.7 mg, 228 μmol , 2,5 Äq.) zu der blauweißen Suspension zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 min auf 80 °C erwärmt und dann auf Raumtemperatur kommen gelassen. Nach mehreren Tagen kristallisierte die Komplexverbindung E3 als blaue Plättchen aus der wässrig-methanolischen Lösung aus.

[0081] Röntgenstrukturanalyse: Die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Identifikationsnummer	s24861c
Empirische Formel	$\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{CuO}_8$
Molekulargewicht	830,52
Temperatur	130(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Triklin, P -1
Gitterkonstanten	a = 7,7296(18) Å, $\alpha = 73,441(14)^\circ$ b = 11,710(2) Å, $\beta = 86,423(17)^\circ$ c = 12,067(2) Å, $\gamma = 84,627(18)^\circ$
Volumen	1041,6(4) Å ³
Z, berechnete Dichte	1, 1,324 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	1.177 mm ⁻¹
F(000)	443
Kristallgröße	0,08 x 0,07 x 0,06 mm
Theta Bereich für Datensammlung	3,82 - 64,00 °
Bereich Indizes	$-8 \leq h \leq 7$, $-12 \leq k \leq 13$, $-14 \leq l \leq 13$
Gesammelte/ unabhängige Reflexe	9411 / 3381 [R(int) = 0,1256]
Vollständigkeit für $\theta=64,00^\circ$	98,1 %
Korrektur für Absorption	Semi-empirisch aus Äquivalenten
Max. und min. Transmission	0,7500 und 0,6485
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/ Einschränkungen/ Parameter	3381/ 0/ 264
Goodness-of-fit an F2	1.041
Abschließende R Indizes [$l > 2\sigma(l)$]	R1 = 0,0731, wR2 = 0,1645
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0,1457, wR2 = 0,1856
Höchste und niedrigste Restelektronendichte	0.598 und -0,545 e.Å ⁻³

Beispiel 4

Synthese von Bis((1S,5R,7R)-5-allyl-3-benzoyl-1,7-dibenzyl-6,6-dimethyl-4,9-diox-obicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olate)-Nickel(II) (Verbindung E4)

[0082] Zur Herstellung der Verbindung E4 wurde (1R,SS,7R)-1-Allyl-3-benzoyl-5,7-dibenzyl-4-hydroxy-8,8-dimethylbicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (15,6 mg, 30,0 μmol , 1,0 \AA q.) in Acetonitril (1,0 mL) gelöst und Nickel(II)-acetylacetonat (4,6 mg, 18 μmol , 0,6 \AA q.) zugegeben. Die mintgrüne Lösung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Die Suspension wurde filtriert und der Filterkuchen mit DCM nachgewaschen. Das Rohprodukt wurde über Nacht im Vakuum getrocknet und die Komplexverbindung E4 (6,6 mg, 6,0 μmol , 40 %) als grünliches Pulver erhalten.

[0083] IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2976 (w), 1723 (w), 1632 (w), 1563 (s), 1507 (m), 1494 (m), 1475 (w), 1454 (w), 1420 (w), 1375 (s), 1316 (w), 1295 (w), 918 (w), 740 (w), 698 (s), 637 (w).

[0084] MS (ESI neg, 70 eV): m/z (%) = 1103 (1), 1093 (1) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 663 (2), 563 (67), 541 (100), 519 (51), 450 (5), 393 (6), 373 (45), 283 (1).

[0085] HRMS (ESI, $\text{C}_{70}\text{H}_{66}\text{N}_1\text{O}_8$) berechnet ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 1093,4184; gefunden: 1093,4186.

Beispiel 5

Synthese von Tris(1S,SR,7R)-5-allyl-3-benzoyl-1,7-dibenzyl-6,6-dimethyl-4,9-diox-obicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olate)-Cobalt(III) (Verbindung E5)

[0086] Zur Herstellung der Verbindung E5 wurde (1R,SS,7R)-1-Allyl-3-benzoyl-5,7-dibenzyl-4-hydroxy-8,8-dimethylbicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (15,6 mg, 30,0 μmol , 1,0 \AA q.) in Acetonitril (1,0 mL) gelöst und Cobalt(II)-acetylacetonat (4,6 mg, 18 μmol , 0,6 \AA q.) zugegeben. Die orangene Lösung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich eine pinkfarbene Suspension bildete. Anschließend wurde THF (1 mL) und eine Lösung von H_2O_2 (30 Gew.-% in H_2O , 100 μL) in H_2O (100 μL) zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Natriumthiosulfat-Lösung (5 mL) zugegeben und die grüne Suspension mit DCM extrahiert (2 x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatografie (DCM 100 % bis DCM/MeOH 9:1) aufgereinigt und die Komplexverbindung E5 (11,9 mg, 7,38 μmol , 74 %) als grünes Öl erhalten.

[0087] IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2979 (w), 1727 (m), 1699 (w), 1662 (m), 1546 (s), 1519 (s), 1495 (s), 1453 (m), 1420 (m), 1377 (s), 1266 (w), 921 (w), 735 (m), 698 (s), 637 (w).

[0088] MS (ESI neg, 70 eV): m/z (%) = 1612 (1) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1573 (1), 1193 (3), 797 (32), 775 (47), 676 (35), 563 (49), 541 (100), 373 (52), 257 (37).

[0089] HRMS (ESI, $\text{C}_{105}\text{H}_{99}\text{CoO}_{12}$) berechnet ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 1612,6575; gefunden: 1612,6347.

Beispiel 6

Synthese von (1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-di-oxo-3-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoyl)bicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I) (Verbindung E6)

[0090] Zur Herstellung der Verbindung E6 wurde (1S,SS,7R)-1,5-Diallyl-4-hydroxy-6,6-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-3-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoyl)bicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (38,0 mg, 70 μmol , 1,0 \AA q.) in THF (1,5 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0°C gekühlt. Dann wurde NaH (60 % in Mineralöl, 3,4 mg, 84 μmol , 1,2 \AA q.) zugegeben und die Reaktion bis zum Abklingen der Gasentwicklung gerührt. Die Lösung wurde mit n-Pentan (4 mL) überschichtet und zur Präzipitation für 2 h in den Gefrierschrank gestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Produkt über Nacht im Vakuum getrocknet. Die Mutterlauge wurde verdampft, der Rückstand mit Pentan im Ultraschallbad behandelt und anschließend abfiltriert. Die Verbindung E6 (33 mg, 58 μmol , 884 %) wurde als weißes Pulver erhalten.

[0091] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + 5% DMSO-d_6 , 600 MHz) δ (ppm) = 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,67 (dq, J = 9,8, 7,6 Hz, 1H), 5,30 (ddt, J = 17,0, 10,1, 6,6 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 4,68 (dd,

J = 15,9, 8,6 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,37 (dd, J = 13,0, 7,2 Hz, 1H), 2,27 (ddd, J = 20,0, 13,5, 6,0 Hz, 2H), 2,19 (dd, J = 13,9, 7,9 Hz, 1H), 1,96 (dd, J = 21,3, 12,0 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,07 (dd, J = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

[0092] ^{13}C -NMR (CDCl_3 + 5% DMSO- d_6 , 151 MHz): δ (ppm) = 212,22, 198,24, 193,00, 192,22, 183,18, 147,04, 135,98, 135,94, 131,03, 128,37, 124,90, 124,88, 124,85, 124,34, 124,31, 123,10, 118,55, 116,39, 115,84, 77,37, 77,16, 76,95, 66,64, 60,53, 46,08, 45,76, 43,55, 40,03, 39,89, 39,75, 39,61, 39,48, 39,34, 39,20, 37,66, 36,33, 31,80, 31,14, 28,50, 26,50, 25,36, 22,25, 17,35, 17,33.

[0093] IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3071 (w), 2967 (w), 2933 (w), 2874 (w), 1711 (m), 1662 (s), 1584 (s), 1551 (s), 1446 (w), 1379 (s), 1323 (s), 1159 (m), 1122 (s), 1066 (s), 1018 (m), 1003 (m), 913 (m), 828 (m).

[0094] HRMS (ESI, $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NaO}_4$) berechnet ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 565,2536, gefunden: 565,2536; berechnet ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 587,2355, gefunden: 587,2374.

Beispiel 7

Synthese von (1S,5S,7R)-3-Acetyl-1,5-diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Kalium(I) (Verbindung E7)

[0095] Zur Herstellung der Verbindung E7 wurde (1S,SS,7R)-3-Acetyl-1,5-diallyl-4-hydroxy-6,6-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)bicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (26,9 mg, 70 μmol , 1,0 Äq.) in THF (3,0 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0°C gekühlt. Dann wurde KH (2,8 mg, 70 μmol , 1,0 Äq.) zugegeben und die Reaktion bis zum Abklingen der Gasentwicklung gerührt. Die Lösung wurde mit n-Pentan (3 mL) überschichtet und zur Präzipitation für 2 h in den Gefrierschrank gestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Produkt über Nacht im Vakuum getrocknet und die Verbindung E7 (20,8 mg, 49 μmol , 71 %) als weißes Pulver erhalten.

[0096] ^1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) = 5,87 (ddt, J = 17,1, 10,2, 7,0 Hz, 1H), 5,56 (ddt, J = 17,1, 10,2, 6,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,98 - 4,89 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 2,58 (ddd, J = 19,0, 13,0, 6,5 Hz, 2H), 2,49 - 2,36 (m, 2H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,06 - 1,90 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (dt, J = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

[0097] ^{13}C -NMR (CD_3OD , 126 MHz): δ (ppm) = 214,53, 200,72, 194,58, 194,48, 193,71, 137,21, 137,08, 132,88, 126,60, 121,74, 117,50, 117,25, 68,50, 62,12, 48,20, 47,54, 39,61, 37,89, 33,08, 31,89, 30,37, 27,54, 26,05, 23,39, 18,18.

Beispiel 8

Synthese von Bis((1S,5S,7R)-3-acetyl-1,5-diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat)-Magnesium(II) (Verbindung E8)

[0098] Zur Herstellung der Verbindung E8 wurde (1S,SS,7R)-3-Acetyl-1,5-diallyl-4-hydroxy-6,6-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)bicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (21,1 mg, 55 μmol , 1,0 Äq.) in MeOH (1,5 mL) gelöst und $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (2,4 mg, 27,5 μmol , 0,5 Äq.) hinzugefügt. Die Mischung wurde für 3h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend bis zur Trockenheit einrotiert. Die Verbindung E8 (20,1 mg, 25,4 μmol , 92 %) wurde als weißes Pulver erhalten.

[0099] ^1H -NMR (CD_3OD , 700 MHz): δ (ppm) = 6,00 - 5,70 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,12 - 4,77 (m, 5H), 2,62 (s, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 - 2,00 (m, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,43 - 1,33 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Beispiel 9

Synthese von (1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-di-oxo-3-(pent-4-inoyl)bicyclor[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I) (Verbindung E9)

[0100] Zur Herstellung der Verbindung E9 wurde (1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-4-hydroxy-6,6-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-3-(pent-4-inoyl)bicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (42 mg, 100 μmol , 1,0 Äq.) in THF (1,0 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0°C gekühlt. Dann wurde NaH (60 % in Mineralöl, 4,0 mg, 100 μmol , 1,0 Äq.)

zugegeben und die Reaktion bis zum Abklingen der Gasentwicklung gerührt. Die Lösung wurde mit n-Pentan (2 mL) überschichtet und zur Präzipitation für 2 h in den Gefrierschrank gestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Produkt über Nacht im Vakuum getrocknet. Dieser Vorgang wurde mit der Mutterlauge zweifach wiederholt und die Verbindung E9 (40,6 mg, 100 µmol, 99 %) als weißes Pulver erhalten.

[0101] ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 5,85 - 5,72 (m, 1H), 5,52 - 5,30 (m, 1H), 5,14 - 4,84 (m, 4H), 4,83 - 4,72 (m, 1H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 13,2, 5,6 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 14,0, 7,4 Hz, 1H), 2,21 (ddd, J = 9,7, 6,9, 2,9 Hz, 2H), 2,12 (dt, J = 17,4, 8,6 Hz, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,99 (ddd, J = 15,7, 12,3, 8,0 Hz, 2H), 1,91 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 3H), 1,58 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,35 (m, 1H), 1,21 - 1,12 (m, 2H), 1,10 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 0,95 (s, 2H), 0,90 (s, 1H).

[0102] ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 126 MHz): δ (ppm) = 214,53, 200,72, 194,58, 194,48, 193,71, 137,21, 137,08, 132,88, 126,60, 121,74, 117,50, 117,25, 68,50, 62,12, 48,20, 47,54, 39,61, 37,89, 33,08, 31,89, 30,37, 27,54, 26,05, 23,39, 18,18.

[0103] IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3291 (w), 2978 (w), 2928 (w), 2128 (w), 2035 (w), 2020 (w), 1978 (w), 1730 (s), 1666 (s), 1553 (s), 1431 (s), 1375 (w), 1360 (w), 1226 (w), 1134 (w), 1001 (w), 922 (m), 642 (w).

[0104] HRMS (ESI, C₂₇H₃₃O₄Na) berechnet ([M+Na]⁻): 422,2457; gefunden: 422,2462.

Beispiel 10

Synthese von (1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-3-(hex-5-inoyl)-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I) (Verbindung E10)

[0105] Zur Herstellung der Verbindung E10 wurde (1S,SS,7R)-1,5-Diallyl-3-(hex-5-inoyl)-4-hydroxy-6,6-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)bicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (43,6 mg, 100 µmol, 1,0 Äq.) in THF (1,0 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Dann wurde NaH (60 % in Mineralöl, 4,0 mg, 100 µmol, 1,0 Äq.) zugegeben und die Reaktion bis zum Abklingen der Gasentwicklung gerührt. Die Lösung wurde mit n-Pentan (2 mL) überschichtet und zur Präzipitation für 2 h in den Gefrierschrank gestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Produkt über Nacht im Vakuum getrocknet. Dieser Vorgang wurde mit der Mutterlauge zweifach wiederholt und die Verbindung E10 (44,0 mg, 92 µmol, 98 %) als weißes Pulver erhalten.

[0106] ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 5,85 - 5,72 (m, 1H), 5,52 - 5,30 (m, 1H), 5,14 - 4,84 (m, 4H), 4,83 - 4,72 (m, 1H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 13,2, 5,6 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 14,0, 7,4 Hz, 1H), 2,21 (ddd, J = 9,7, 6,9, 2,9 Hz, 2H), 2,12 (dt, J = 17,4, 8,6 Hz, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,99 (ddd, J = 15,7, 12,3, 8,0 Hz, 2H), 1,91 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 3H), 1,58 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,35 (m, 1H), 1,21 - 1,12 (m, 2H), 1,10 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 0,95 (s, 2H), 0,90 (s, 1H).

[0107] ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 126 MHz): δ (ppm) = 214,53, 200,72, 194,58, 194,48, 193,71, 137,21, 137,08, 132,88, 126,60, 121,74, 117,50, 117,25, 68,50, 62,12, 48,20, 47,54, 39,61, 37,89, 33,08, 31,89, 30,37, 27,54, 26,05, 23,39, 18,18.

[0108] IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3294 (w), 2970 (w), 2922 (w), 2121 (w), 2035 (w), 2020 (w), 1978 (w), 1732 (s), 1665 (s), 1558 (s), 1431 (s), 1372 (w), 1226 (w), 1134 (w), 989 (w), 962 (m), 652 (w).

[0109] HRMS (ESI, C₂₈H₃₅O₄Na) berechnet ([M+Na]⁻): 436,2614; gefunden: 436,2653.

Beispiel 11

Synthese von (1S,5S, 7R)-1,5 -Diallyl-33- -(4-azidophenyl)propanoyl)-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I) (Verbindung E11)

[0110] Zur Herstellung der Verbindung E11 wurde (1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-3-(3-(4-azidophenyl)propanoyl)-4-hydroxy-6,6-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)bi-cyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (20,0 mg, 39 µmol, 1,0 Äq.) in THF (1,0 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Dann wurde NaH (60 % in Mineralöl, 2,3 mg, 58 µmol, 1,5 Äq.) zugegeben und die Reaktion bis zum Abklingen der Gasentwicklung gerührt. Die Lösung wurde mit n-Pentan (3 mL) überschichtet und zur Präzipitation für 2 h in den Gefrierschrank gestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und die Verbindung E11 (9,9 mg, 18 µmol, 47 %) über Nacht im Vakuum getrocknet und als weißes Pulver erhalten.

[0111] ¹H-NMR (600 MHz, D₂O) δ (ppm) = 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,52 (tt, J = 12,6, 6,4 Hz, 1H), 5,19 (tt, J = 12,1, 6,2 Hz, 1H), 5,04 - 4,83 (m, 5H), 2,85 - 2,73 (m, 4H), 2,54 - 2,46 (m, 2H), 2,34 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,13 (dd, J = 17,5, 8,5 Hz, 2H), 1,97 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,41 - 1,38 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

Beispiel 12

Synthese von (1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-di-oxo-3-(3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propanoyl)bicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I) (Verbindung E12)

[0112] Zur Herstellung der Verbindung E12 wurde (1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-4-hydroxy-6,6-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-3-(3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propanoyl)bi-cyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (28 mg, 50 μmol, 1,0 Äq.) wurde in THF (10 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0°C gekühlt. Dann wurde NaH (60 % in Mineralöl, 2,0 mg, 50 μmol, 1,0 Äq.) zugegeben und die Reaktion bis zum Abklingen der Gasentwicklung gerührt. Die Lösung wurde mit n-Pentan (2 mL) überschichtet und zur Präzipitation für 2 h in den Gefrierschrank gestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Produkt über Nacht im Vakuum getrocknet. Dieser Vorgang wurde mit der Mutterlauge zweifach wiederholt und die Verbindung E12 (29,0 mg, 48 μmol, 98 %) als weißes Pulver erhalten.

[0113] ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 5,83 (ddt, J = 17,1, 10,1, 7,1 Hz, 1H), 5,46 (ddt, J = 17,0, 10,3, 6,6 Hz, 1H), 5,04 - 4,84 (m, 4H), 4,77 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 9,2 Hz, 7H), 3,59 (s, 3H), 3,41 - 3,28 (m, 7H), 2,87 - 2,74 (m, 2H), 2,56 - 2,46 (m, 6H), 2,37 (dd, J = 12,9, 6,2 Hz, 1H), 2,34 - 2,29 (m, 2H), 2,29 - 1,97 (m, 3H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 0,82 (d, J = 21,4 Hz, 3H).

[0114] ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 211,98, 198,30, 190,97, 189,79, 152,56, 138,61, 136,53, 136,47, 135,23, 130,90, 125,55, 118,54, 116,86, 116,17, 105,22, 79,24, 66,16, 60,07, 59,91, 55,63, 46,07, 45,44, 44,43, 40,03, 39,91, 39,77, 39,63, 39,49, 39,35, 39,21, 39,08, 37,16, 36,63, 31,76, 31,52, 28,62, 26,74, 25,65, 22,54, 17,65.

[0115] IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2971 (w), 2920 (w), 2356 (w) 1729 (w), 1663 (m), 1614 (m) 1591 (m), 1505 (m), 1479 (s), 1457 (s), 1408 (m), 1350 (w), 1325 (w), 1259 (s), , 1125 (m), 1035 (m), 1010 (w), 928 (w), 854 (w), 820 (w), 730 (s). 670 (w).

[0116] HRMS (ESI, C₂₈H₃₅O₄Na) berechnet ([M+Na]⁻): 564,3087; gefunden: 564,3095.

Beispiel 13

Synthese von (1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-8,8-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4,9-di-oxo-3-(3-(thiophen-2-yl)propanoyl)bicyclo[3.3.1]non-2-en-2-olat-Natrium(I) (Verbindung E13)

[0117] Zur Herstellung der Verbindung E13 wurde (1S,5S,7R)-1,5-Diallyl-4-hydroxy-6,6-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-3-(3-(thiophen-2-yl)propanoyl)bi-cyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion (29,0 mg, 60 μmol, 1,0 Äq.) in THF (1.0 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Dann wurde NaH (60 % in Mineralöl, 3,0 mg, 60 μmol, 1,0 Äq.) zugegeben und die Reaktion bis zum Abklingen der Gasentwicklung gerührt. Die Lösung wurde mit n-Pentan (2 mL) überschichtet und zur Präzipitation für 2 h in den Gefrierschrank gestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Produkt über Nacht im Vakuum getrocknet. Dieser Vorgang wurde mit der Mutterlauge zweifach wiederholt und die Verbindung E13 (28 mg, 51 μmol, 91 %) als hellgelbes Pulver erhalten.

[0118] ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 7,24 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 3,3, 0,9 Hz, 1H), 5,87 - 5,77 (m, 1H), 5,51 - 5,41 (m, 1H), 5,05 - 4,90 (m, 3H), 4,90 - 4,85 (m, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 3,00 - 2,80 (m, 3H), 2,42 - 2,34 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 10,8, 5,6 Hz, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,61 - 1,56 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,32 - 1,21 (m, 2H), 1,10 (d, J = 15,2 Hz, 3H), 0,85 - 0,76 (m, 3H).

[0119] ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 211,91, 197,08, 191,22, 190,19, 145,46, 136,44, 136,33, 130,96, 126,72, 125,50, 123,97, 123,11, 118,34, 116,94, 116,36, 66,30, 60,17, 45,99, 45,55, 44,73, 40,03, 39,91, 39,77, 39,64, 39,50, 39,36, 39,22, 39,08, 37,20, 36,62, 31,76, 28,61, 26,73, 25,66, 25,45, 22,55, 17,66.

[0120] IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2974 (m), 2926 (m), 2179 (w), 1977 (w), 1725 (m), 1663 (m), 1638 (s), 1576 (s), 1530 (s), 1430 (s), 1372 (s), 1132 (m), 1072 (m), 1000 (m), 915 (s), 839 (m), 680 (w), 636 (m), 568 (w), 516 (m).

[0121] HRMS (ESI, C₂₈H₃₅O₄Na) berechnet ([M+Na]⁻): 480,2334; gefunden: 480,2341.

Beispiel 14

Bestimmung der biologischen Aktivitäten von Verbindungen E1 bis E13

[0122] Zum Nachweis der biologischen Aktivitäten erfindungsgemäßer Verbindungen wurden IC₅₀-Werte und MIC-Werte bestimmt. Die Bestimmung der IC₅₀-Werte wurde wie in G.R. Nakayama et al., J. Immunol. Methods 1997, 204, 205-208, beschrieben an humanen Leukämiezellen der Zelllinie HL-60 und an humanen Lungenkrebszellen der Zelllinie A-549 durchgeführt. Die Bestimmung der MIC-Werte wurde wie in CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. (CLSI supplement M100) Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021 beschrieben an Staphylococcus aureus USA 300 durchgeführt.

Tabelle 2

Verbindung	IC ₅₀ HL-60 [μM]	IC ₅₀ A549 [μM]	MIC [μM]
E1	19,7	95,9	3,0
E2	N/A	N/A	5,1
E7	59,9	N/A	4,7
E8	22,4	N/A	1,7
E9	17,3	49,9	1,1
E10	160,6	N/A	54,5
E13	37,6	58,3	3,9

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

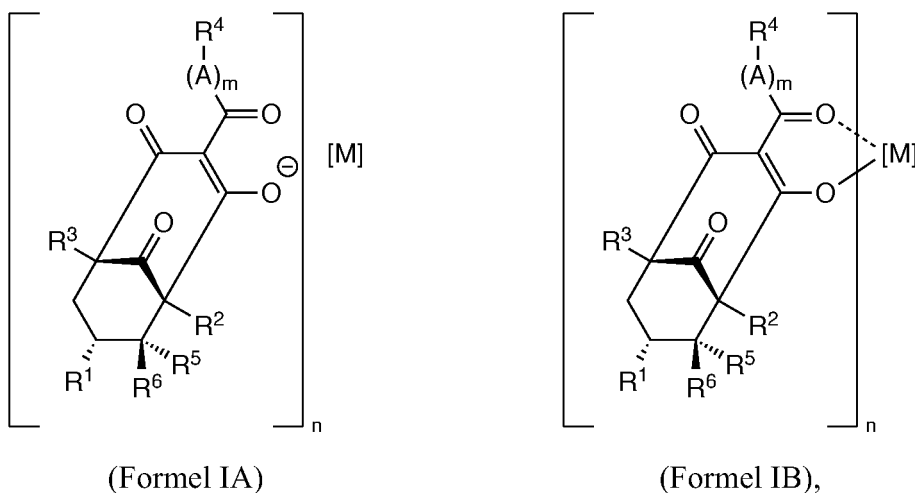
Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- C. Guttroff, A. Baykal, H. Wang, P. Popella, F. Kraus, N. Biber, S. Krauss, F. Götz, B. Plietker, Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols - an emerging class of nonpeptide-based MRSA- and VRE-active antibiotics, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 15852-15855 [0002]
- P. Popella, A. Baykal, C. Guttroff, P. Francois, P. Sass, B. Plietker, F. Götz, The Polycyclic poly-prenylated acylphloroglucinol antibiotic PPAP 23 targets the membrane and iron Metabolism in *Staphylococcus aureus*, *Front. Microbiol.*, 2019, 10, 14 [0002]
- K. Leuner, V. Kazanski, M. Müller *FASEB J.* 2007;21(14):4101-4111 [0011]
- G.R. Nakayama et al., *J. Immunol. Methods* 1997, 204, 205-208 [0122]

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel IA oder IB



worin

A $-(CH_2)_m-$ ist und m 0, 1 oder 2 ist;

n 1, 2 oder 3 ist;

Mein Metallion ist;

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Isoprenyl, Geranyl, Benzyl und Methyl besteht;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl, Isoprenyl und Methyl besteht;

R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl, Isoprenyl, Benzyl und Methyl besteht;

R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkenyl,

$-C_1-C_{16}$ -Alkynyl, Cycloalkyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Heteroaryl besteht;

R⁵ Methyl oder Isoprenyl ist;

R⁶ Methyl oder Isoprenyl ist; und

R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, Amin, Azid, $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-O-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Halogenalkyl und Aryl besteht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass

A $-(CH_2)_m-$ ist und m 0, 1 oder 2 ist;

n 1, 2 oder 3 ist;

M aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkalimetall-, Erdalkalimetall- und Übergangsmetall-Ionen besteht;

R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkenyl,

$-C_1-C_{16}$ -Alkynyl, Cycloalkyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Heteroaryl besteht; und

R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, Amin, Azid, $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-O-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Fluoralkyl und Aryl besteht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass

A $-(CH_2)_m-$ ist und m 0, 1 oder 2 ist;

n 1, 2 oder 3 ist;

M aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkalimetall-, Erdalkalimetall- und Übergangsmetall-Ionen besteht;

R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkenyl,

$-C_1-C_{16}$ -Alkynyl, Cycloalkyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Heteroaryl besteht; und

R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-O-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Fluoralkyl, Azid und Aryl besteht.

4. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass

A $-(CH_2)_m-$ ist und m 0, 1 oder 2 ist;

n 1, 2 oder 3 ist;

M aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkalimetall-, Erdalkalimetall- und Übergangsmetall-Ionen besteht;

R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -C₁-C₁₆-Alkyl, -C₁-C₁₆-Alkinyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem Heteroaryl besteht; und

R⁷ -C₁-C₁₆-Fluoralkyl, -O-C₁-C₁₈-Alkyl oder Azid ist.

5. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass

A -(CH₂)_m- ist und m 0, 1 oder 2 ist;

n 1, 2 oder 3 ist;

M aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Kupfer, Nickel und Kobalt besteht;

R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methyl, Ethinyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Phenyl und Thienyl besteht; und

R⁷ -C₁-C₁₆-Fluoralkyl, -O-C₁-C₁₆-Alkyl oder Azid ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass

A -(CH₂)_m- ist und m 0, 1 oder 2 ist;

n 1, 2 oder 3 ist;

Mein Metallion ist;

R¹ Isoprenyl oder Benzyl ist;

R² Allyl ist;

R³ Allyl oder Benzyl ist;

R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -C₁-C₁₆-Alkyl, -C₁-C₁₆-Alkenyl,

-C₁-C₁₈-Alkinyl, Cycloalkyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Heteroaryl besteht;

R⁵ Methyl ist;

R⁶ Methyl ist und

R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, Amin, Azid, -C₁-C₁₆-Alkyl, -O-C₁-C₁₆-Alkyl -C₁-C₁₆-Halogenalkyl und Aryl besteht.

7. Verbindung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass

A -(CH₂)_m- ist und m 0, 1 oder 2 ist;

n 1, 2 oder 3 ist;

M aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkalimetall-, Erdalkalimetall- und Übergangsmetall-Ionen besteht;

R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -C₁-C₁₆-Alkyl, -C₁-C₁₆-Alkenyl,

-C₁-C₁₆-Alkinyl, Cycloalkyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Heteroaryl besteht; und

R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -C₁-C₁₆-Alkyl, -O-C₁-C₁₆-Alkyl, -C₁-C₁₆-Fluoralkyl, Azid und Aryl besteht.

8. Verbindung nach Anspruch 6 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass

A -(CH₂)_m- ist und m 0, 1 oder 2 ist;

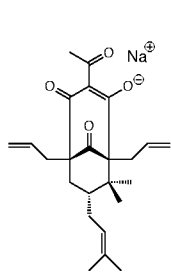
n 1, 2 oder 3 ist;

M aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Kupfer, Nickel und Kobalt besteht;

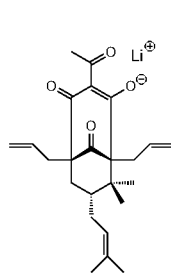
R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methyl, Ethinyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Phenyl und Thienyl besteht; und

R⁷ -C₁-C₁₆-Fluoralkyl, -O-C₁-C₁₆-Alkyl oder Azid ist.

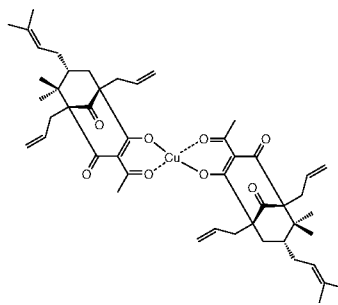
9. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus



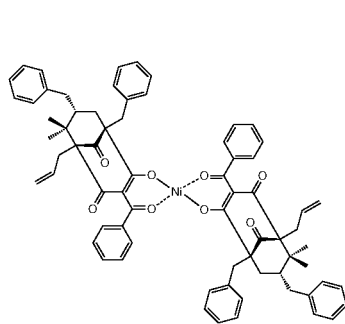
E1



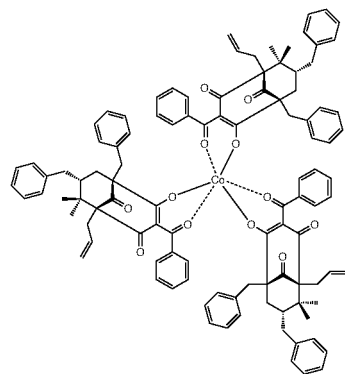
E2



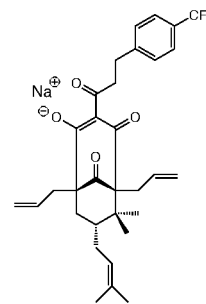
E3



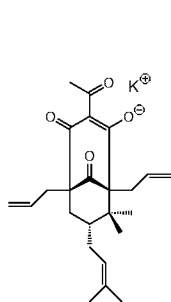
E4



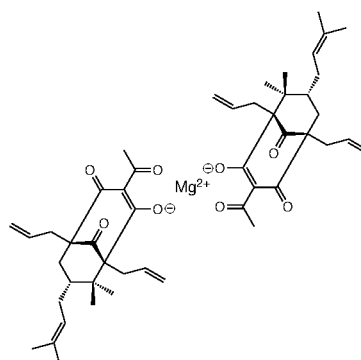
E5



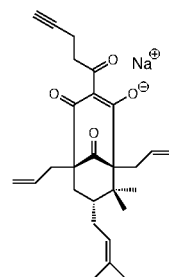
E6



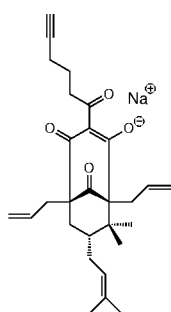
E7



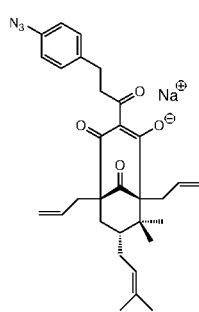
E8



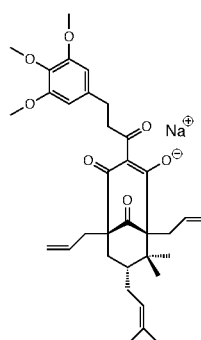
E9



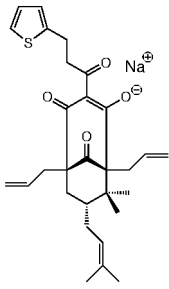
E10



E11

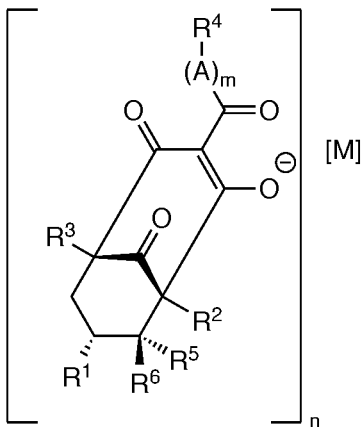


E12

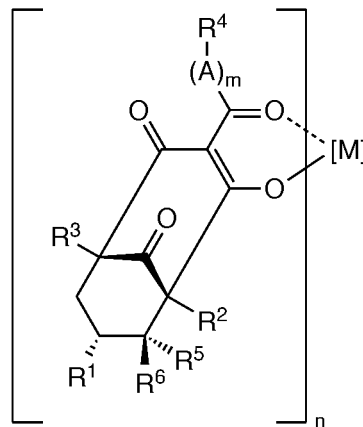


E13.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IA oder IB



(Formel IA)



(Formel IB),

worin

A $-(CH_2)_m-$ ist und m 0, 1 oder 2 ist;

n 1, 2 oder 3 ist;

Mein Metallion ist;

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Isoprenyl, Geranyl, Benzyl und Methyl besteht;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl, Isoprenyl und Methyl besteht;

R³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Allyl, Isoprenyl, Benzyl und Methyl besteht;

R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Alkenyl,

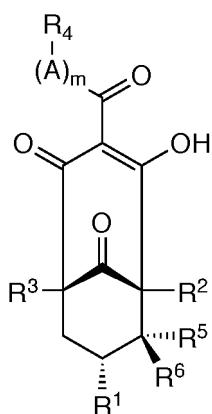
$-C_1-C_{16}$ -Alkynyl, Cycloalkyl, unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Aryl und unsubstituiertem oder mit R⁷ substituiertem Heteroaryl besteht;

R⁵ Methyl oder Isoprenyl ist;

R⁶ Methyl oder Isoprenyl ist und

R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, Amin, Azid, $-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-O-C_1-C_{16}$ -Alkyl, $-C_1-C_{16}$ -Halogenalkyl und Aryl besteht,

wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel II



(Formel II),

worin A, m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die im Zusammenhang mit der Verbindung der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel M-X,
worin M ein Metallion ist und X aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Halogen und einem organischen Rest besteht,
umgesetzt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass
Mein Metallion ist und
X aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, Chlor, n-Butyl oder Acetylacetonat besteht.
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung als Medikament.
13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung als Medikament zur Behandlung einer bakteriellen, neurodegenerativen oder psychischen Erkrankung.
14. Medikament, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.
15. Verwendung einer Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9 für die Diagnose und/oder Behandlung einer bakteriellen Erkrankung.

Es folgt eine Seite Zeichnungen

