



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt



(10) **DE 600 31 686 T2 2007.08.30**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 202 976 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 31 686.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA00/00833**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 947 711.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/005772**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.07.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **25.01.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.05.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.08.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 241/20 (2006.01)**

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

144466 P 19.07.1999 US

170614 P 14.12.1999 US

(73) Patentinhaber:

Merck Frosst Canada Ltd., Kirkland, Quebec, CA

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81677 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:

HAN, Yongxin, Kirkland, Quebec H9H 3L1, CA; GIROUX, Andre, Kirkland, Quebec H9H 3L1, CA; ZAMBONI, Robert, Kirkland, Quebec H9H 3L1, CA; MCKAY, J., Daniel, Kirkland, Quebec H9H 3L1, CA; BAYLY, I., Christopher, Kirkland, Quebec H9H 3L1, CA; GRIMM, L., Erich, Kirkland, Quebec H9H 3L1, CA; COLUCCI, John, Kirkland, Quebec H9H 3L1, CA

(54) Bezeichnung: **PYRAZINONE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ZUSAMMENSTELLUNGEN**

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 eingeleitet, 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**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

[0001] Der apoptotische Zelltod ist ein fundamental wichtiger biologischer Prozess, der notwendig ist, um die Integrität und Homöostase multizellulärer Organismen zu erhalten. Eine unangebrachte Apoptose liegt jedoch der Ätiologie von vielen der hartnäckigsten menschlichen Erkrankungen zu Grunde. Erst in den vergangenen letzten Jahren konnten viele der Moleküle identifiziert werden, die an einem konservierten biochemischen Vorgang beteiligt sind, der den hochgradig geordneten Prozess des apoptotischen Zelltods vermittelt. Im Mittelpunkt dieses Vorgangs steht eine Familie von Cysteinproteasen, die "Caspasen", die mit dem Säger-Interleukin-1 β -Konversionsenzym (ICE/Caspase-1) und mit CED-3, dem Produkt aus einem Gen, das für den apoptotischen Tod bei der Nematode *C. elegans* erforderlich ist (Nicholson et al., 1997, Trends Biochem Sci 22:299–306), verwandt sind. Die Rolle dieser Proteasen beim Zelltod besteht darin, entscheidende homöostatische und Reparaturprozesse zu deaktivieren sowie Strukturkomponenten mit Schlüsselfunktionen zu spalten, was zur systematischen und geordneten Zerlegung der sterbenden Zelle führt.

[0002] Die zentrale Bedeutung von Caspasen bei diesen Prozessen wurde sowohl mit makromolekularen und auf Peptid basierenden Inhibitoren (die ein Auftreten von Apoptose in vitro und in vivo verhindern) als auch durch genetische Vorgehensweisen gezeigt. Die Inhibierung von Apoptose durch Verringerung der Caspase-aktivität sollte daher zur Behandlung von menschlichen Erkrankungen, bei denen unangebrachte Apoptose vorherrscht oder zur Krankheitsentstehung beiträgt, geeignet sein. Caspase-Inhibitoren würden sich daher zur Behandlung von menschlichen Erkrankungen, wie u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, akuten Störungen, wie z.B. kardialer und zerebraler Ischämie/Reperfusionsverletzung (z.B. Apoplexie), Rückenmarksverletzung und Organschädigung während der Transplantation, Sepsis, bakterieller Meningitis, chronischen Störungen, wie z.B. neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. Alzheimer-Krankheit, Polyglutamin-Sequenz-Störungen, Down-Syndrom, spinale Muskelatrophie, Multiple Sklerose), Immundefekt (z.B. HIV), Diabetes, Alopezie und Alterung, eignen.

[0003] Dreizehn Caspasen wurden bislang in menschlichen Zellen identifiziert. Jede wird als ein katalytisch ruhendes Proenzym synthetisiert, das eine aminotermrale Prodomäne enthält, gefolgt von den großen und kleinen Untereinheiten des heterodimeren aktiven Enzyms. Die Untereinheiten werden aus dem Proenzym durch Spaltung an den Asp-X-Verbindungsstellen exzidiert (Nicholson et al., 1997, Trends Biochem Sci 22:299–306). Die unbedingte Voraussetzung von Asp in der P1-Position von Substraten für Caspasen steht im Einklang mit einem Mechanismus, bei dem die Proenzymmaturierung entweder autokatalytisch sein kann oder durch andere Caspasen durchgeführt wird. Die dreidimensionalen Kristallstrukturen von reifer Caspase-1 und -3 zeigen, dass die große Untereinheit die Grundkomponenten der katalytischen Maschinerie enthält, einschließlich dem Wirkstellen-Cys-Rest, der in dem konservierten Pentapeptidmotiv, QACxG, beherberg ist, und Resten, die das Oxyanion des tetraedrischen Übergangszustandes stabilisieren (Wilson et al., 1994, Nature 370:270–275; Walker et al., 1994, Cell 78:342–352; Rotonda et al., 1996, Nat Struct Biol 3:619–625). Beide Untereinheiten steuern Reste bei, die das P1-Asp von Substraten stabilisieren, die kleine Untereinheit scheint jedoch den Großteil der Determinanten zu enthalten, welche die Substratspezifität bestimmen, und insbesondere diejenigen, die die spezifitätsbestimmende S4-Unterstelle bilden. Ein besonderes Merkmal dieser Proteasen ist die unbedingte Notwendigkeit eines Asparaginsäurerestes in der P1-Position des Substrats. Die Carboxylat-Seitenkette des Substrat-P1-Asp wird in Caspase-1 von vier Resten gebunden (Arg179, Gln238 von p20 und Arg341, Ser347 von p10), die bei allen Mitgliedern der Caspase-Familie absolut konserviert sind. Die Katalyse umfasst einen typischen Cysteinproteasemechanismus, der eine katalytische Dyade umfasst, bestehend aus His237 und Cys285 (enthalten in einem absolut konservierten QACxG-Pentapeptid) und einem "Oxyanion-Loch", das Gly238 und Cys285 einschließt. Inhibitoren verbinden sich jedoch in einer unerwarteten Nicht-Übergangszustand-Konfiguration (was für die Inhibitor-Konstruktion wichtige Hinweise liefert), wobei das Oxyanion des Thiohalbacetals durch die Wirkstelle His237 stabilisiert wird.

[0004] Mitglieder der Caspase-Familie können, basierend auf ihren Substratspezifitäten, die durch einen Positional-Scanning-Combinatorial-Substrate-Ansatz definiert wurden, in drei funktionelle Untergruppen unterteilt werden. Die Hauptverursacher von Apoptose (Gruppe-II-Caspasen, welche die Caspasen Caspase-2, -3 und -7 sowie *C. elegans* CED-3 umfassen) besitzen eine Spezifität für [P4]DExD[P1], ein Motiv, das an der Spaltungsstelle der meisten Proteine zu finden ist, die bekanntermaßen während der Apoptose gespalten werden. Demgegenüber ist die Spezifität von Gruppe-III-Caspasen (die Caspasen Caspase-6, -8, -9 und -10 sowie von CTL hergeleitetes Granzym B) [P4](I,V,L)ExD[P1], was der Aktivierungsstelle an der Verbindungsstelle zwischen den großen und kleinen Untereinheiten anderer Caspaseproenzyme, einschließlich Mitgliedern der Gruppe-II-Familie (Verursacher), entspricht. Diese und andere Belege weisen darauf hin, dass die Grup-

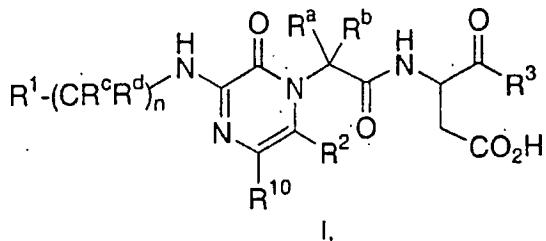
pe-III-Caspasen als Upstream-Aktivatoren der Gruppe-II-Caspasen in einer proteolytischen Kaskade fungieren, welche das Todessignal verstärkt. Die Rolle von Gruppe-I-Caspasen (Caspase-1, -4 und -5) scheint die zu sein, die Cytokin-Maturierung zu vermitteln, und ihre Rolle bei der Apoptose, sollte es eine geben, ist noch nicht aufgeklärt.

[0005] Ein Tetrapeptid, das den Substrat-P4-P1-Resten entspricht, reicht für eine spezifische Erkennung durch die Caspasen aus und bildete folglich die Grundlage für die Entwicklung von Inhibitoren. Zusätzlich zu der Notwendigkeit einer P1-Asp scheint speziell der P4-Rest für die Substraterkennung und -spezifität besonders wichtig zu sein. Zum Beispiel bevorzugt Caspase-1 einen hydrophoben Rest, wie z.B. Tyr in P4 (der der YVHD-Spaltungsstelle in proL-1 β entspricht), wohingegen Caspase-3 (und andere Gruppe-II-Enzyme) eine Präferenz für einen anionischen Asp-Rest hat (der den DXXD-Spaltungsstellen in den meisten Polypeptiden, die durch diese Enzyme während der Apoptose gespalten werden, entspricht). Peptidaldehyde, -nitrile und -ketone sind wirksame reversible Inhibitoren dieser Proteasen, während Verbindungen, die Thiomethylketon-Addukte mit dem Wirkstellen-Cystein bilden (z.B. Peptid(acyloxy)methylketone), wirksame irreversible Inhibitoren sind. Zum Beispiel ist der Tetrapeptidaldehyd Ac-YVAD-CHO (der entwickelt wurde, um die YVHD-Caspase-1-Erkennungssequenz in proL-1 β nachzuahmen) ein wirksamer Inhibitor von Caspase-1 (Ki < 1 nM), jedoch ein schlechter Inhibitor von Caspase-3 (Ki = 12 μ M) (Thornberry et al., 1992, Nature 356:768-774). Im Gegensatz dazu ist der Ac-DEVD-Tetrapeptidaldehyd (der entwickelt wurde, um die Caspase-3-Erkennungsstelle nachzuahmen) ein sehr wirksamer Inhibitor von Caspase-3 (Ki < 1 nM) obwohl er auch ein schwächerer, jedoch ordentlicher Inhibitor von Caspase-1 ist, vermutlich aufgrund der Vermischtheit in der S4-Unterstelle dieses Enzyms (Nicholson et al., 1995, Nature 376:37-43).

[0006] Mehrere Eigenschaften machen diese von Peptid hergeleiteten Inhibitoren als Plattform für die Entwicklung von Arzneistoffen ungünstig. Neben ihrer geringen Stoffwechselstabilität und geringen Membranpermeabilität verhindert die langsam bindende, zeitabhängige Inhibierung der Aktivität (z.B. kon Caspase-1:Ac-YVAD-CHO = $3,8 \times 10^5$ M-1s-1; kon Caspase-3:Ac-DEVD-CHO = $1,3 \times 10^5$ M-1s-1) eine schnelle Inhibierung, welche notwendig sein kann, um die enzymatische Aktivität in vivo zum Erliegen zu bringen. Die vorliegende Erfindung beschreibt die Lösung dieser Probleme durch die Entdeckung einer neuen Reihe von Nicht-Peptidyl-Caspase-Inhibitoren, die einen Pyrazinon-Kern enthalten.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Eine Verbindung, dargestellt durch Formel I:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ein pharmazeutisch annehmbarer Ester, ein pharmazeutisch annehmbares N-Oxid oder ein pharmazeutisch annehmbares Hydrat davon, wobei:

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

OH, C₁₋₆-Alkyl, HET, Aryl, C₁₋₆-Alkoxy, NH₂, NHC₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, C₁₋₆-Alkyl-C(O), C₁₋₆-Alkyl-S(O)_y, Aryl-S(O)_y, HET-S(O)_y, wobei y 0, 1 oder 2 ist, Aryl-C(O) und HET-C(O), wobei das Alkyl und die Alkylteile davon gegebenenfalls substituiert sind mit 1-2 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, Aryl ein C₆₋₁₄-aromatisches 1-3-Ring-System, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus OH, C₁₋₆-Alkyl, OC₁₋₆-Alkyl, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CF₃, CO₂H und C₁₋₄-Acyl, bedeutet, Aryl¹ ein C₆₋₄-gliedriges aromatisches Ringsystem mit 1-3 Ringen und gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H und C₁₋₄-Acyl, bedeutet,

HET ein 5- bis 15-gliedriges aromatisches, teilaromatisches oder nichtaromatisches Ringsystem bedeutet, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃ und C₁₋₄-Acyl,

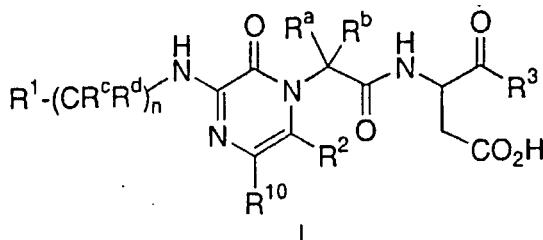
R^a und R^b unabhängig ein Element bedeuten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: H, Aryl, C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch 1-3 Halogene, OR⁴, SR⁴ und C₅₋₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthaltend,

oder, alternativ, R^a und R^b zusammengefasst sind und einen nichtaromatischen carbocyclischen 4-7-gliedrigen Ring bedeuten, der gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthält, R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl und Aryl-C₁₋₄-alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Halogen und C₁₋₄-Alkyl, R⁵ H, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Acyl ist, R^c und R^d jeweils unabhängig ein Element bedeuten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: H, C₁₋₆-Alkyl und Aryl, oder, alternativ, R^c und R^d zusammengefasst sind und einen nichtaromatischen carbocyclischen Ring aus 3-7 Gliedern bedeuten, der gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthält, n eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 6 ist, R² H, Halogen oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet, R³ H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-SR⁶, C₁₋₆-Alkyl-OR⁶, C₁₋₆-Alkyl-OC(O)R⁷ oder C₁₋₆-Alkyl-NR⁸R⁹ bedeutet, R⁶ C₁₋₆-Alkyl, Aryl, HET oder Aryl-C₁₋₆-alkyl bedeutet, wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, R⁷ C₁₋₆-Alkyl, Aryl oder HET bedeutet, R⁸ und R⁹ unabhängig H, C₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-alkyl)₀₋₂, Aryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl-OH oder C₁₋₆-Alkyl-OC₁₋₆-alkyl bedeuten, oder R⁸ und R⁹ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengefasst sind und ein 3-10gliedriges Ringsystem bedeuten, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S, N, enthält und gegebenenfalls mit 1-2 Oxo-Gruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, HET, CO₂R^c und C(O)N(R^c)₂, substituiert ist, wobei das Alkyl und die Alkylteil gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl und Aryl¹, und R¹⁰ H, C₁₋₂₀-Alkyl, Aryl oder HET bedeutet, wobei Aryl und HET wie zuvor beschrieben sind.

[0008] Die Erfindung umfasst auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung, dargestellt durch Formel I:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, einen pharmazeutisch annehmbaren Ester, ein pharmazeutisch annehmbares N-Oxid oder ein pharmazeutisch annehmbares Hydrat davon, wobei:

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

OH, C₁₋₆-Alkyl, HET, Aryl, C₁₋₆-Alkoxy, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, Aryl-S(O)_y, HET-S(O)_y, wobei y 0, 1 oder 2 ist, Aryl-C(O) und HET-C(O), wobei das Alkyl und die Alkylteile davon gegebenenfalls substituiert sind mit 1-2 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, Aryl ein C₆₋₁₄-aromatisches 1-3-Ring-System, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus OH, C₁₋₆-Alkyl, OC₁₋₆-Alkyl, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CF₃, CO₂H und C₁₋₄-Acyl, bedeutet, Aryl¹ ein C₆₋₁₄-gliedriges aromatisches Ringsystem mit 1-3 Ringen und gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H und C₁₋₄-Acyl, bedeutet,

HET ein 5- bis 15-gliedriges aromatisches, teilaromatisches oder nichtaromatisches Ringsystem bedeutet, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃ und C₁₋₄-Acyl,

R^a und R^b unabhängig ein Element bedeuten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: H, Aryl, C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch 1-3 Halogene, OR⁴, SR⁴ und C₅₋₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthaltend,

oder, alternativ, R^a und R^b zusammengefasst sind und einen nichtaromatischen carbocyclischen 4-7-gliedrigen Ring bedeuten, der gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthält,

R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl und Aryl-C₁₋₄-alkyl, gegebenenfalls sub-

stituiert mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Halogen und C₁₋₄-Alkyl,

R⁵ H oder C₁₋₄-Alkyl ist,

R^c und R^d jeweils unabhängig ein Element bedeuten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: H, C₁₋₆-Alkyl und Aryl, oder, alternativ, R^c und R^d zusammengefasst sind und einen nichtaromatischen carbocyclischen Ring aus 3-7 Gliedern bedeuten, der gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthält, n eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 6 ist,

R² H, Halogen oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet,

R³ H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-SR⁶, C₁₋₆-Alkyl-OR⁶, C₁₋₆-Alkyl-OC(O)R⁷ oder C₁₋₆-Alkyl-NR⁸R⁹ bedeutet,

R⁶ C₁₋₆-Alkyl, Aryl, HET oder Aryl-C₁₋₆-alkyl bedeutet, wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl,

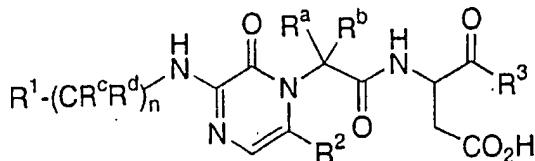
R⁷ C₁₋₈-Alkyl, Aryl oder HET bedeutet,

R⁸ und R⁹ unabhängig H, C₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-alkyl)₀₋₂, Aryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl-OH oder C₁₋₆-Alkyl-OC₁₋₆-alkyl bedeuten, oder R⁸ und R⁹ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengefasst sind und ein 3-10-gliedriges Ringsystem bedeuten, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S, N, enthält und gegebenenfalls mit 1-2 Oxo-Gruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, HET, CO₂R^c und C(O)N(R^c)₂, substituiert ist,

wobei das Alkyl und die Alkylteil gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl und Aryl¹, und

R¹⁰ H, C₁₋₂₀-Alkyl, Aryl oder HET bedeutet, wobei Aryl und HET wie zuvor beschrieben sind.

[0010] Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung, dargestellt durch Formel I':



I',

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, einen pharmazeutisch annehmbaren Ester, ein pharmazeutisch annehmbares N-Oxid oder ein pharmazeutisch annehmbares Hydrat davon, wobei:

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

OH, C₁₋₆-Alkyl, HET, Aryl, C₁₋₆-Alkoxy, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, Aryl-S(O)_y, HET-S(O)_y, wobei y 0, 1 oder 2 ist, Aryl-C(O) und HET-C(O),

wobei das Alkyl und die Alkylteile davon gegebenenfalls substituiert sind mit 1-2 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl,

Aryl ein C₆₋₁₄-aromaticsches 1-3-Ring-System, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus OH, C₁₋₆-Alkyl, OC₁₋₆-Alkyl, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CF₃, CO₂H und C₁₋₄-Acyl, bedeutet,

Aryl¹ ein C₆₋₁₄-gliedriges aromatisches Ringsystem mit 1-3 Ringen und gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H und C₁₋₄-Acyl, bedeutet,

HET ein 5- bis 15-gliedriges aromatisches, teilaromatisches oder nichtaromatisches Ringsystem bedeutet, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, CF₃ und C₁₋₆-Acyl,

R^a und R^b unabhängig ein Element bedeuten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: H, Aryl, C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch 1-3 Halogene, OR⁴, SR⁴ und C₅₋₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthaltend,

oder, alternativ, R^a und R^b zusammengefasst sind und einen nichtaromatischen carbocyclischen 4-7-gliedrigen Ring bedeuten, der gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthält,

R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl und Aryl-C₁₋₄-alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Halogen und C₁₋₄-Alkyl,

R⁵ H oder C₁₋₄-Alkyl ist,

R^c und R^d jeweils unabhängig ein Element bedeuten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: H, C₁₋₆-Alkyl und Aryl, oder, alternativ, R^c und R^d zusammengefasst sind und einen nichtaromatischen carbocyclischen Ring aus 3-7 Gliedern bedeuten, der gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthält, n eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 6 ist,

R² H, Halogen oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet,

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl, HET, C_{1-6} -Alkyl-SR⁶, C_{1-6} -Alkyl-OR⁶, C_{1-6} -Alkyl-OC(O)R⁷ oder C_{1-6} -Alkyl-NR⁸R⁹ bedeutet, R^6 C_{1-6} -Alkyl, Aryl, HET oder Aryl- C_{1-6} -alkyl bedeutet, wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C_{1-4} -Acyl,

R^7 C_{1-8} -Alkyl, Aryl oder HET bedeutet,

R^8 und R^9 unabhängig H, C_{1-10} -Alkyl, Aryl, HET, C_{1-6} -Alkyl-N(C_{1-6} -alkyl)₀₋₂, Aryl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkyl-OH oder C_{1-6} -Alkyl-OC₁₋₆-alkyl bedeuten, oder R^8 und R^9 mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengefasst sind und ein 3-10-gliedriges Ringsystem bedeuten, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S, N, enthält und gegebenenfalls mit 1-2 Oxo-Gruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, HET, CO₂R^c und C(O)N(R^c)₂, substituiert ist,

wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C_{1-3} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl und Aryl¹.

[0011] Die Erfindung umfasst auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0012] Alkyl, wie es hier verwendet wird, bedeutet lineare, verzweigte oder cyclische Strukturen und Kombinationen davon, die ein bis zwanzig Kohlenstoffatome enthalten, sofern nichts anderes angegeben ist. Beispiele für Alkylgruppen sind u.a. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, s- und t-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Eicosyl, 3,7-Diethyl-2,2-dimethyl-4-propynonyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Adamantyl, Cyclododecylmethyl, 2-Ethyl-1-bicyclo[4.4.0]decyl und dergleichen.

[0013] Alkylcarbonyl bedeutet Gruppen mit der Formel -C(O)-Alkyl, wobei Alkyl wie oben definiert ist.

[0014] Alkylsulfonyl bedeutet Gruppen mit der Formel -S(O)₂-Alkyl, wobei Alkyl wie oben definiert ist.

[0015] Fluoralkyl bedeutet lineare, verzweigte oder cyclische Alkylgruppen und Kombinationen davon mit einem bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei ein oder mehrere Wasserstoffe, jedoch nicht mehr als sechs, durch Fluor ersetzt sind. Beispiele sind -CF₃, -CH₂CH₂F und -CH₂CF₃ und dergleichen.

[0016] Alkoxy bedeutet Alkoxygruppen mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen mit gerader, verzweigter oder cyclischer Konfiguration. Beispiele für Alkoxygruppen sind u.a. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy und dergleichen.

[0017] Alkoxycarbonyl bedeutet Gruppen mit der Formel -C(O)-Alkoxy, wobei Alkoxy wie oben definiert ist.

[0018] Alkylthio bedeutet Alkylthiogruppen mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen mit gerader, verzweigter oder cyclischer Konfiguration. Beispiele für Alkylthiogruppen sind u.a. Methylthio, Propylthio, Isopropylthio usw. Beispielsweise bedeutet die Propylthiogruppe -SCH₂CH₂CH₃.

[0019] Aryl ist eine aus 1-3-Ringen bestehende aromatische Gruppe, die 6-14 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele sind u.a. Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und dergleichen. Das Ringsystem umfasst einzelne Ringe sowie 2-4 Ringe, die kondensiert sind.

[0020] HET bedeutet ein 5-15-gliedriges aromatisches, teilaromatisches oder nichtaromatisches Ringsystem, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält, und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Oxo-Gruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, CF₃ und C_{1-4} -Acyl. HET umfasst somit Heteroaryl und Heterocyclyl.

[0021] Heteroaryl ist eine heteroaromatische 5-15-gliedrige Gruppe, die wenigstens ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und N, enthält, wobei bis zu 4 solcher Heteroatome in dem Ringsystem vorliegen, z.B. Pyridyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Pyrazolyl, Indolyl, Purinyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Cumarinyl, Benzocumarinyl und dergleichen.

[0022] Halogen umfasst F, Cl, Br und I.

[0023] N-Oxid bedeutet Oxide der N-Atome in den HET-Gruppen.

[0024] Für die Zwecke dieser Beschreibung haben die folgenden Abkürzungen die angegebenen Bedeutungen:

AcOH	= Essigsäures
Alloc	= Allyloxycarbonyl
APCI	= Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck
BOC	= t-Butyloxycarbonyl
CBZ	= Carbobenzoxy
DCC	= 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid
DIBAL	= Diisobutylaluminiumhydrid
DIEA	= N,N-Diisopropylethylamin
DMAP	= 4-(Dimethylamino)pyridin
EDCI	= 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
EDTA	= Ethyldiamintetraessigsäure-Tetranatriumsalz-Hydrat
ESI	= Elektrospray-Ionisation
FAB	= Fast Atom Bombardment
FMOC	= 9-Fluorenylmethoxycarbonyl
HMPA	= Hexamethylphosphoramid
HATU	= O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HOBt	= 1-Hydroxybenzotriazol
HRMS	= Hochauflösende Massenspektrometrie
ICl	= Iodmonochlorid
ICBF	= Isobutylchlorformiat
KHMDS	= Kaliumhexamethyldisilazan
LDA	= Lithiumdiisopropylamid
MCPBA	= Metachlorperbenzoësäure
Ms	= Methansulfonyl = Mesyl
MsO	= Methansulfonat = Mesylat
NBS	= N-Bromsuccinimid
NMM	= 4-Methylmorpholin
PCC	= Pyridiniumchlorchromat
PDC	= Pyridiniumdichromat
Ph	= Phenyl
PPTS	= Pyridinium-p-toluolsulfonat
pTSA	= p-Toluolsulfonsäure
RT	= Raumtemperatur
rac.	= racemisch
TfO	= Trifluormethansulfonat = Triflat
DC	= Dünnschichtchromatographie

Alkylgruppenabkürzungen:

Me	= Methyl
Et	= Ethyl
n-Pr	= Normalpropyl
i-Pr	= Isopropyl
n-Bu	= Normalbutyl
i-Bu	= Isobutyl
s-Bu	= sek.-Butyl
t-Bu	= tert.-Butyl

[0025] Eine Untergruppe von Verbindungen, die von besonderem Interesse ist, betrifft Verbindungen der Formel I, wobei R¹ HET oder Aryl bedeutet,
 das HET einen 5- bis 15-gliedrigen aromatischen, teilaromatischen oder nichtaromatischen Ring oder ein 5- bis 15-gliedriges aromatisches, teilaromatisches oder nichtaromatisches Ringsystem, der/das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Oxo, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Acyl, bedeutet, und
 das Aryl ausgewählt ist aus Phenyl und Naphthyl und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H und C₁₋₄-Acyl. In dieser Untergruppe von Verbindungen sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0026] Speziell betrifft eine Untergruppe, die von Interesse ist, Verbindungen der Formel I, wobei R¹ HET bedeutet, gegebenenfalls substituiert mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Oxo, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Acyl. In dieser Untergruppe von Verbindungen sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0027] Insbesondere betrifft eine Untergruppe, die von Interesse ist, Verbindungen der Formel I, wobei R¹ HET bedeutet, substituiert mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Oxo, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Acyl. In dieser Untergruppe von Verbindungen sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0028] Noch spezieller betrifft eine Untergruppe, die von Interesse ist, Verbindungen der Formel I, wobei R¹ HET bedeutet, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrrolyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Oxathiazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, 1,2,3- und 1,2,4-Triazolyl, 1,2,4- und 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,2,4- und 1,2,5-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Isoxazolyl, Thienyl, Azepinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy. In dieser Untergruppe von Verbindungen sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0029] Eine weitere Gruppe von Verbindungen, die von besonderem Interesse ist, betrifft Verbindungen der Formel I, wobei R¹ Aryl bedeutet, wobei das Aryl Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H und C₁₋₄-Acyl. In dieser Untergruppe von Verbindungen sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0030] Eine weitere Gruppe von Verbindungen, die von besonderem Interesse ist, betrifft Verbindungen der Formel I, wobei R^c und R^d H bedeuten und n eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 3 ist. Insbesondere bedeutet (R^cR^d)_n Methylen, Ethylen oder Propylen.

[0031] Eine weitere Gruppe von Verbindungen, die von besonderem Interesse ist, betrifft Verbindungen der Formel I, wobei R^a und R^b unabhängig H oder C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, OR⁴, SR⁴ oder C₅₋₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthaltend, bedeuten. In dieser Untergruppe von Verbindungen sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0032] Speziell bedeutet einer der Reste R^a und R^b H, und der andere bedeutet C₁₋₆-Alkyl. In dieser Untergruppe von Verbindungen sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0033] Insbesondere bedeutet einer der Reste R^a und R^b H, und der andere bedeutet Ethyl. In dieser Untergruppe von Verbindungen sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0034] Eine weitere Gruppe von Verbindungen, die von besonderem Interesse ist, betrifft Verbindungen der Formel I, wobei R² H oder Halogen bedeutet. In dieser Untergruppe von Verbindungen sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0035] Eine weitere Gruppe von Verbindungen, die von besonderem Interesse ist, betrifft Verbindungen der Formel I, wobei:

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SR⁶ und C₁₋₆-Alkyl-NR⁸R⁹, R⁶ C₁₋₆-Alkyl, Aryl, HET oder Aryl-C₁₋₆-alkyl bedeutet, wobei das Alkyl, Aryl und die Alkylgruppe und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, und wobei das HET gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, und R⁸ und R⁹ unabhängig H, C₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-alkyl)₀₋₂, Aryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl-OH oder C₁₋₆-Alkyl-OC₁₋₆-alkyl bedeuten oder R⁸ und R⁹ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengefasst sind und ein 3-10-gliedriges Ringsystem bedeuten, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S, N, enthält und gegebenenfalls mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, HET, CO₂R^c und C(O)N(R^c)₂, substituiert ist, wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl und Aryl¹. In dieser Untergruppe sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0036] Speziell betrifft eine Gruppe von Verbindungen, die von Interesse ist, Verbindungen der Formel I, wobei:

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SR⁶ und C₁₋₆-Alkyl-NR⁸R⁹, R⁶ Aryl, HET oder Aryl-C₁₋₆-alkyl bedeutet, wobei das Alkyl, Aryl und die Alkylgruppe und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, und R⁸ und R⁹ unabhängig H, C₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-alkyl)₀₋₂, Aryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl-OH oder C₁₋₆-Alkyl-OC₁₋₆-alkyl bedeuten oder R⁸ und R⁹ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengefasst sind und ein 3-10-gliedriges Ringsystem bedeuten, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S, N, enthält und gegebenenfalls mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, HET, CO₂R^c und C(O)N(R^c)₂, substituiert ist, wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl und Aryl¹. In dieser Untergruppe sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

benenfalls substituiert sind mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, und wobei das HET gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen und C₁₋₄-Alkyl, und

R⁸ und R⁹ unabhängig H, C₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-alkyl)₀₋₂, Aryl-C₁₋₆-alkyl oder C₁₋₆-Alkyl-OC₁₋₆-alkyl bedeuten oder R⁸ und R⁹ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengefasst sind und ein 3-10-gliedriges Ringsystem bedeuten, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S, N, enthält und gegebenenfalls mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, HET, CO₂R^c und C(O)N(R^c)₂, substituiert ist,

wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl und Aryl¹. In dieser Untergruppe sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0037] Eine weitere Untergruppe von Verbindungen, die von besonderem Interesse ist, betrifft Verbindungen der Formel I, wobei R¹⁰ H, C₁₋₈ Alkyl oder Aryl bedeutet. In dieser Untergruppe sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0038] Insbesondere betrifft die Untergruppe von Verbindungen, die von besonderem Interesse ist, Verbindungen der Formel I, wobei R¹⁰ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl und Phenyl. In dieser Untergruppe sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0039] Eine weitere Untergruppe von Verbindungen, die von besonderem Interesse ist, betrifft Verbindungen der Formel I, wobei n 1-6 ist. Speziell betrifft die Untergruppe von besonderem Interesse Verbindungen der Formel I, wobei n 1-3 ist. In dieser Untergruppe sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

[0040] Eine Untergruppe von Verbindungen, die von besonderem Interesse ist, betrifft Verbindungen der Formel I, wobei:

R¹ HET oder Aryl bedeutet, wobei das HET einen 5- bis 15-gliedrigen aromatischen, teilaromatischen oder nichtaromatischen Ring oder ein 5- bis 15-gliedriges aromatisches, teilaromatisches oder nichtaromatisches Ringsystem, der/das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Oxo, Halogen, C₁₋₄-Alkyl-C₁₋₄-alkoxy und C₁₋₄-Acyl, und das Aryl ausgewählt ist aus Phenyl und Naphthyl und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CN₃)₂, CO₂H und C₁₋₄-Acyl,

R^c und R^d H bedeuten und n eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 3 ist,

R^a und R^b unabhängig H oder C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, OR⁴, SR⁴ oder C₅₋₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthaltend, bedeuten,

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SR⁶ und C₁₋₆-Alkyl-NR⁸R⁹,

R⁶ C₁₋₆-Alkyl, Aryl, HET oder Aryl-C₁₋₆-alkyl bedeutet, wobei das Alkyl, Aryl und die Alkylgruppe und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, und wobei das HET gegebenenfalls substituiert ist mit

1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, und

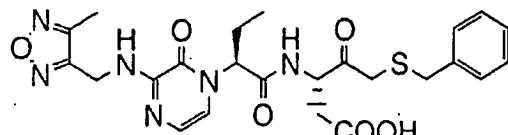
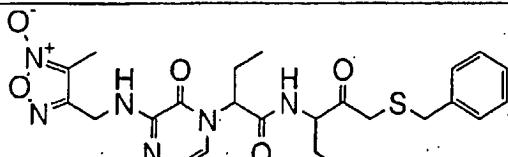
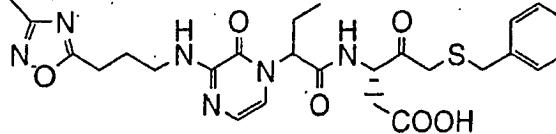
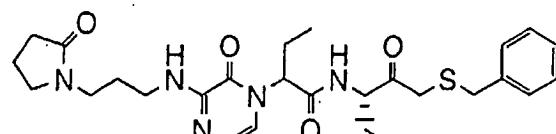
R⁸ und R⁹ unabhängig H, C₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-alkyl)₀₋₂, Aryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl-OH oder C₁₋₆-Alkyl-OC₁₋₆-alkyl bedeuten oder R⁸ und R⁹ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengefasst sind und ein 3-10-gliedriges Ringsystem bedeuten, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S, N, enthält und gegebenenfalls mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, HET, CO₂R^c und C(O)N(R^c)₂, substituiert ist,

wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl und Aryl¹, und

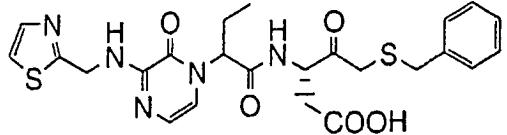
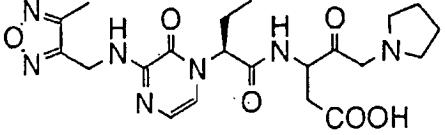
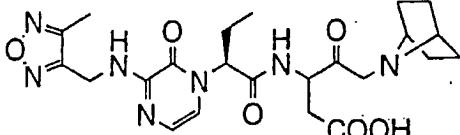
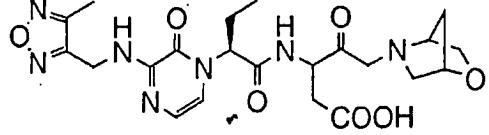
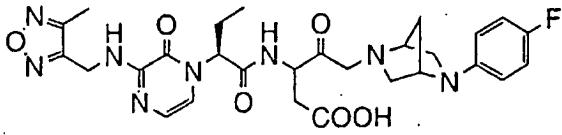
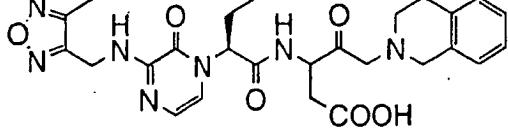
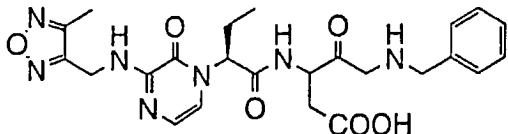
R¹⁰ H, C₁₋₆-Alkyl oder Aryl bedeutet. In dieser Untergruppe sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

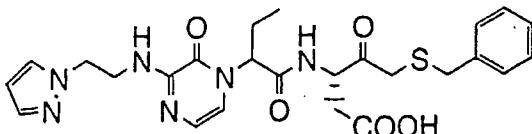
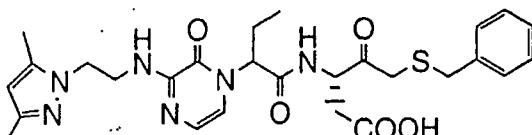
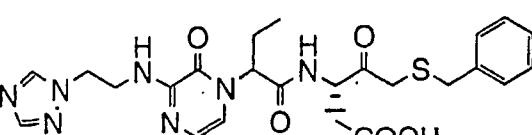
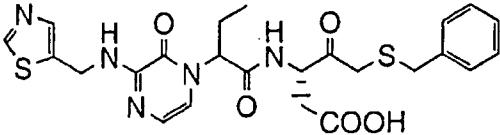
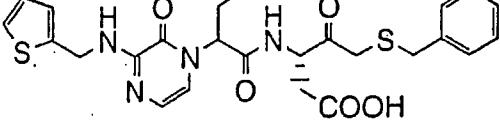
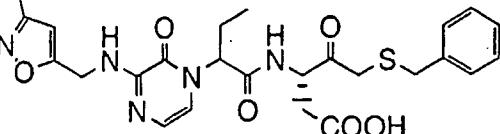
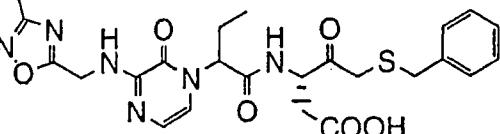
[0041] Repräsentative Beispiele für Verbindungen der Formel I finden sich in der nachstehenden Tabelle 1.

Tabelle 1

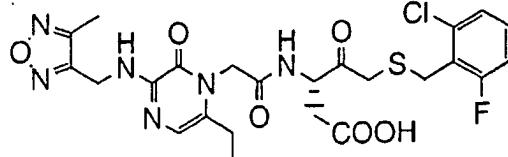
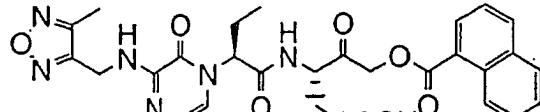
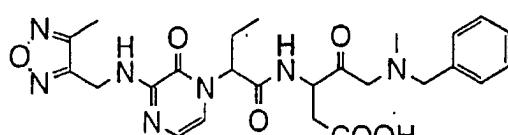
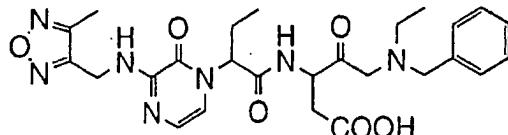
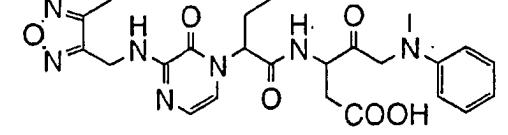
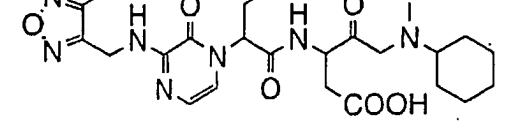
Verbindung Nummer	Molekularstruktur	m/z
1		-ESI: 527,1 (M-1)
2		-ESI: 543,0 (M-1)
3		-APCI: 555,4 (M-1)
4		-APCI: 556,4 (M-1)

5		+APCI: 505,3 (M+1)
6		+ESI: 542,8 (M+1)
7		-ESI: 641,3 (M-1)
8		+ESI: 689,0 (M+1)
9		-ESI: 593,4 (M-1)
10		+APCI: 580,6 (M+1)

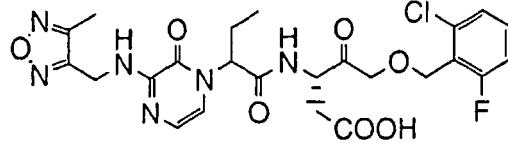
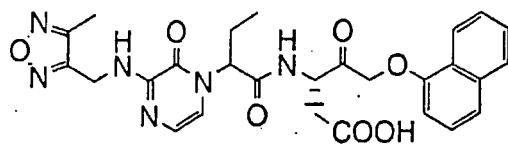
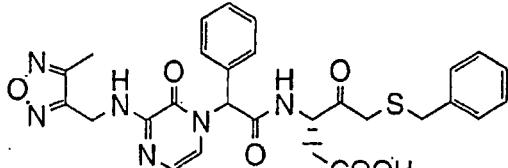
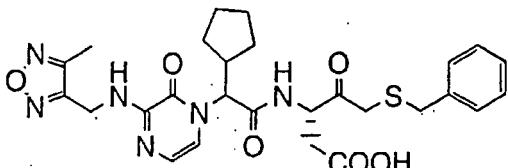
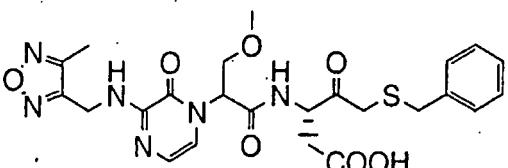
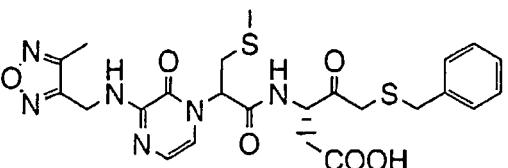
11		-APCI: 528,4 (M-1)
12		+ESI: 477,1 (M+1)
13		+ESI: 503,1 (M+1)
14		+ESI: 505,1 (M+1)
15		+ESI: 596,9 (M+1)
16		+ESI: 538,0 (M+1)
17		+ESI: 511,9 (M+1)

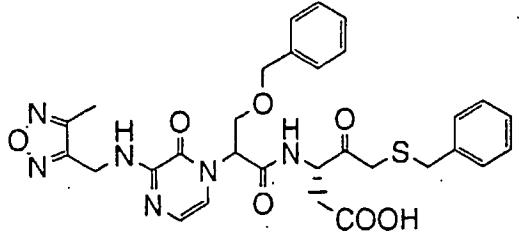
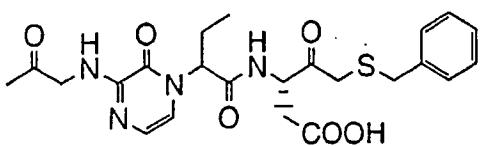
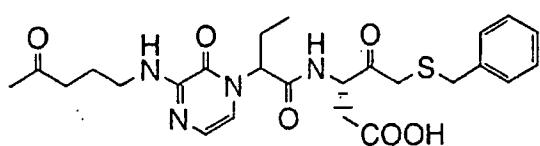
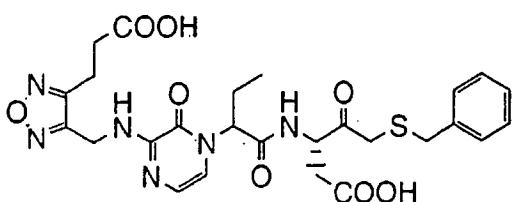
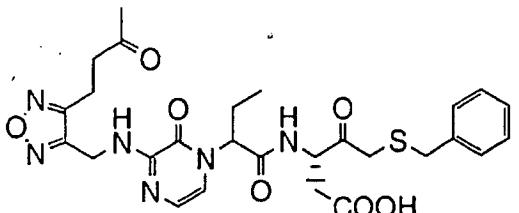
18		-APCI: 525,4 (M-1)
19		-APCI: 553,6 (M-1)
20		-ESI: 526,5 (M-1)
21		-ESI: 528,6 (M-1)
22		-ESI: 527,4 (M-1)
23		-ESI: 526,4 (M-1)
24		+ESI: 529,0 (M+1)

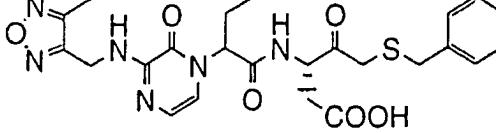
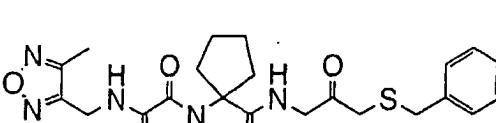
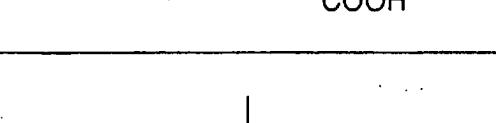
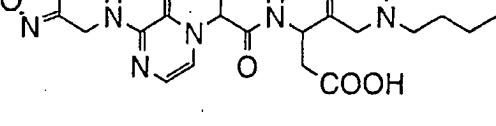
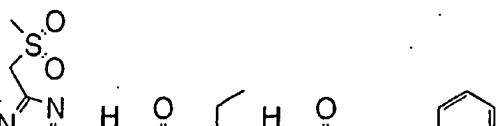
25		+ESI: 513,7 (M+1)
26		-ESI: 539,4 (M-1)
27		+ESI: 581,5 (M+1)
28		+ESI: 529,0 (M+1)
29		+APCI: 536,3 (M+1)
30		-ESI: 391,5 (M-1)

31		+APCI: 609,4 (M+1)
32		+ESI: 576,9 (M+1)
33		
34		
35		
36		

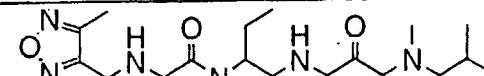
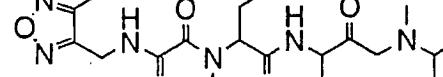
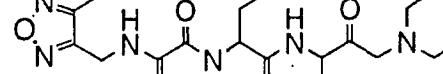
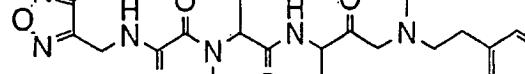
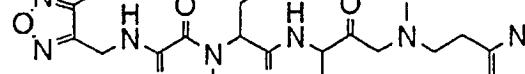
37		
38		
39		+ESI: 492,0 (M+1)
40		+ESI: 545,2 (M+1)
41		
42		
43		

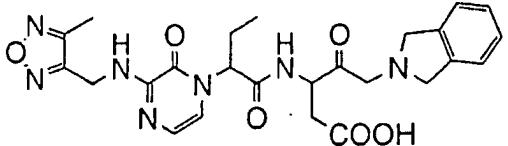
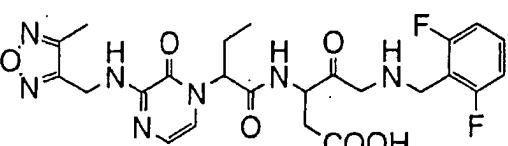
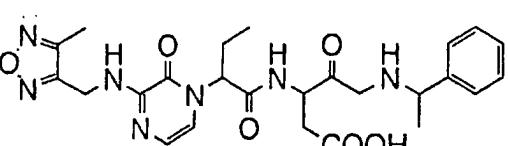
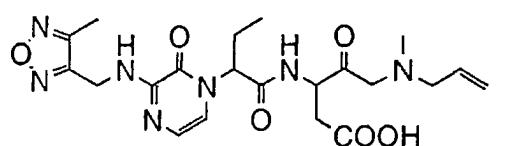
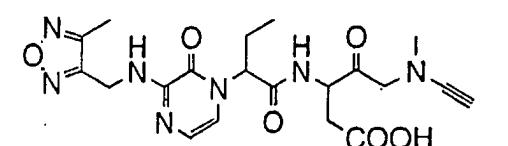
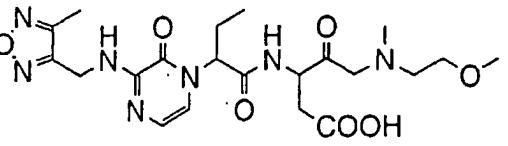
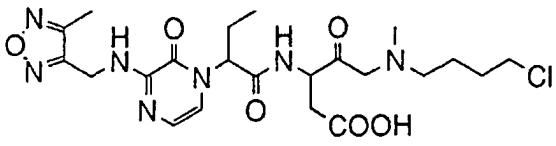
44	 <p>Chemical structure 44: A nucleotide derivative. It features a purine ring system with an amino group at position 2 and a carbamoyl group at position 6. The 2'-position of the ribose sugar is substituted with a carbamoyl group, which is further substituted with a (2-chlorophenyl)acetyl group. The 3'- and 5'-positions of the ribose sugar are part of the nucleotide backbone.</p>	
45	 <p>Chemical structure 45: A nucleotide derivative. It features a purine ring system with an amino group at position 2 and a carbamoyl group at position 6. The 2'-position of the ribose sugar is substituted with a carbamoyl group, which is further substituted with a (2-naphthalenyl)acetyl group. The 3'- and 5'-positions of the ribose sugar are part of the nucleotide backbone.</p>	
46	 <p>Chemical structure 46: A nucleotide derivative. It features a purine ring system with an amino group at position 2 and a carbamoyl group at position 6. The 2'-position of the ribose sugar is substituted with a carbamoyl group, which is further substituted with a (2-phenyl)acetyl group. The 3'- and 5'-positions of the ribose sugar are part of the nucleotide backbone.</p>	
47	 <p>Chemical structure 47: A nucleotide derivative. It features a purine ring system with an amino group at position 2 and a carbamoyl group at position 6. The 2'-position of the ribose sugar is substituted with a carbamoyl group, which is further substituted with a (2-cyclopentyl)acetyl group. The 3'- and 5'-positions of the ribose sugar are part of the nucleotide backbone.</p>	
48	 <p>Chemical structure 48: A nucleotide derivative. It features a purine ring system with an amino group at position 2 and a carbamoyl group at position 6. The 2'-position of the ribose sugar is substituted with a carbamoyl group, which is further substituted with a (2-methyl)acetyl group. The 3'- and 5'-positions of the ribose sugar are part of the nucleotide backbone.</p>	
49	 <p>Chemical structure 49: A nucleotide derivative. It features a purine ring system with an amino group at position 2 and a carbamoyl group at position 6. The 2'-position of the ribose sugar is substituted with a carbamoyl group, which is further substituted with a (2-thiomethyl)acetyl group. The 3'- and 5'-positions of the ribose sugar are part of the nucleotide backbone.</p>	

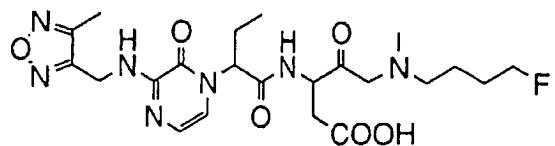
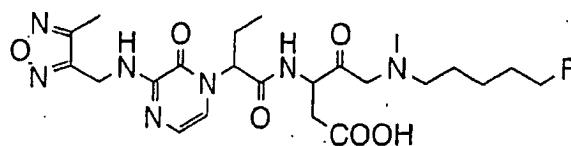
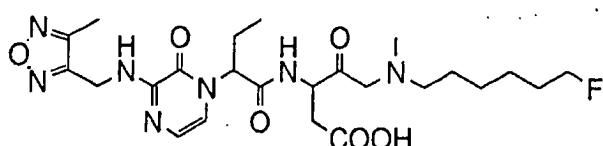
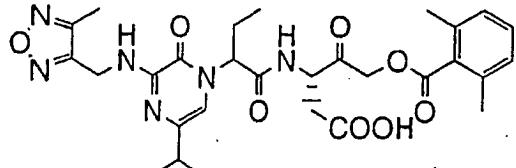
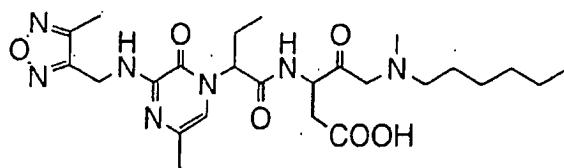
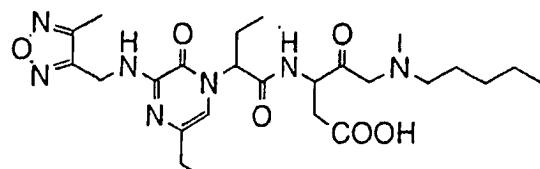
50		
51		
52		
53		-APCI: 585,8 (M-1)
54		

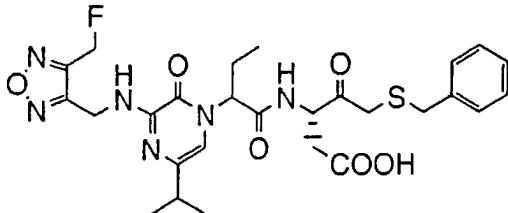
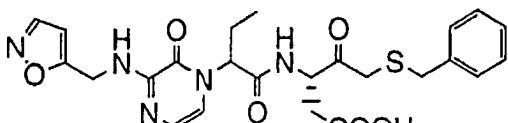
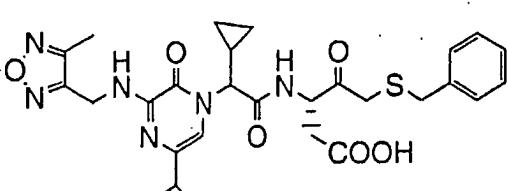
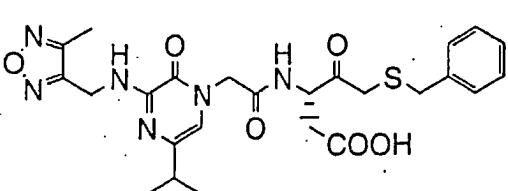
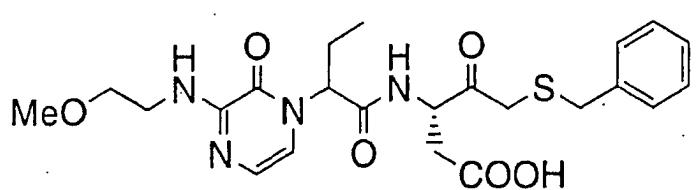
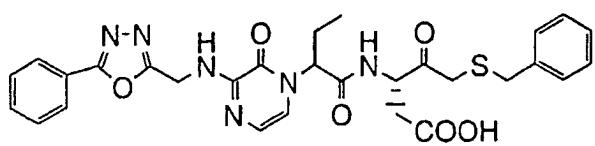
55		-APCI: 623,9 (M-1)
56		
57		+APCI: 543,3 (M+1)
58		
59		+APCI: 644,3 (M+1)

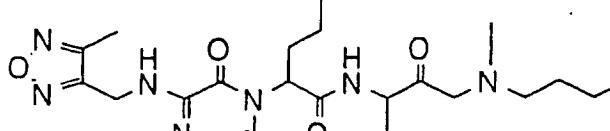
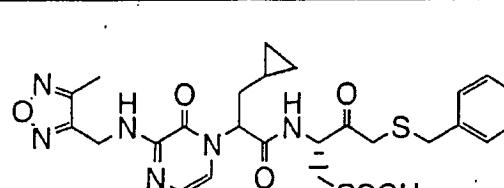
60		-APCI: 541,7 (M-1)
61		-APCI: 555,5 (M-1)
62		-APCI: 569,4 (M-1)
63		+ESI: 607,4 (M+Na ⁺)
64		-APCI: 603,1 (M-1)

71		
72		+ESI: 546,5 (M+1)
73		-APCI: 490,5 (M-1)
75		+ESI: 478,0 (M+1)
76		+ESI: 478,6 (M+1)
77		-APCI: 538,4 (M-1)
78		+ESI: 540,9 (M+1)

79		+ESI: 524,0 (M+1)
80		-APCI: 546,6 (M-1)
81		+ESI: 526,0 (M+1)
82		+ESI: 474,5 (M+1)
83		+ESI: 474,6 (M+1)
84		+ESI: 492,7 (M+1)
85		

86		
87		
88		+ESI: 536,3 (M+1)
89		
90		+ESI: 548,3 (M+1)
91		+ESI: 534,3 (M+1)

98		
99		-APCI: 512,4 (M-1)
100		
101		+APCI: 543,1 (M+1)
102		+ESI: 490,9 (M+1)
103		-APCI: 589,3 (M-1)

104		+APCI: 506,3 (M+1)
105		

[0042] Die hierin beschriebenen Verbindungen und speziell die in Tabelle 1 sollen Salze, Enantiomere, Ester, N-Oxide und Hydrate in reiner Form und als eine Mischung davon enthalten. Obwohl nachstehend chirale Strukturen gezeigt sind, kann durch Ersatz durch ein Enantiomer, anders als das Gezeigte, in den Syntheseschemata oder durch Ersatz durch eine Mischung aus Enantiomeren in den Schemata ein anderes Isomer oder eine racemische Mischung erhalten werden. Daher sind alle solchen Isomere und Mischungen davon vom Umfang der vorliegenden Erfindung umfasst.

[0043] In einer weiteren Ausführungsform umfasst die Erfindung eine Verbindung der Formel I, wie sie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 17 definiert ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ein pharmazeutisch annehmbarer Ester, ein pharmazeutisch annehmbares N-Oxid oder ein pharmazeutisch annehmbares Hydrat davon zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention einer Caspase-3-vermittelten Erkrankung oder eines Caspase-3-vermittelten Zustandes bei einem Säugerpatienten.

[0044] In einer weiteren Ausführungsform umfasst die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I, wie sie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 17 definiert ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Esters, N-Oxids oder Hydrats davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention einer Caspase-3-vermittelten Erkrankung oder eines Caspase-3-vermittelten Zustandes bei einem Säugerpatienten.

[0045] Speziell werden diese Verbindungen vorzugsweise verwendet, um bei Säugern und insbesondere Menschen Erkrankungen zu behandeln, verhindern oder lindern, umfassend, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein:

kardiale und zerebrale Ischämie/Reperfusionsverletzung (z.B. Apoplexie)

Typ-I-Diabetes

Immundefektsyndrom (einschließlich AIDS)

zerebrale und Rückenmarksverletzung

Organschädigung während der Transplantation

Alopezie

Alterung

Sepsis

bakterielle Meningitis

Parkinson-Krankheit

Alzheimer-Krankheit

Down-Syndrom

Brown-Syndrom spinale Muskelatrophie

Spinale Muskeldystrophie Multiple Sklerose

Multiple Sclerosis neurodegenerativ

Neurodegenerative Storage

[0048] Die Verbindung wird an einen Saugerpatienten verabreicht, der eine solche Behandlung oder Prävention benötigt, wobei die Menge einer wie hierin beschriebenen Verbindung derart ist, dass sie zur Behandlung oder Prävention der Erkrankung oder des Zustandes wirksam ist.

[0047] Die beschriebenen Verbindungen enthalten typischerweise Asymmetriezentren und können daher Diastereomere und optische Isomere ergeben. Die vorliegende Erfindung soll solche möglichen Diastereomere sowie ihre racemischen, aufgetrennten, enantiomerenreinen Formen und pharmazeutisch annehmbare Salz davon umfassen.

[0048] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten eine Verbindung der Formel I als Wirkstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls anderen therapeutischen Bestandteilen. Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Salze" bedeutet Salze, die aus pharmazeutisch annehmbaren Basen erhalten worden sind, einschließlich anorganischer Basen und organischer Basen. Aus anorganischen Basen erhaltene repräsentative Salze sind u.a. Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(II)-, Eisen(III)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II)-, Ammonium-, Kalium-, Natrium-, Zinksalze und dergleichen. Besonders bevorzugt sind die Calcium-, Magnesium-, Kalium- und Natriumsalze. Aus pharmazeutisch annehmbaren organischen Basen erhaltene repräsentative Salze sind u.a. Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschließlich natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine und basischer Ionenaustauschharze, wie z.B. Arginin, Betain, Koffein, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethyldiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Isopropylamin, Lysin, Methylglucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tromethamin und dergleichen.

[0049] Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung basisch ist, können Salze aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Säuren, einschließlich anorganischer und organischer Säuren, hergestellt werden. Solche Säuren sind u.a. Essig-, Benzolsulfon-, Benzoe-, Camphersulfon-, Citronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutam-, Bromwasserstoff-, Salz-, Isethion-, Milch-, Malein, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon-, Schleim-, Salpeter-, Pamo-, Pantothen-, Phosphor-, Succin-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Besonders bevorzugt sind Citronen-, Bromwasserstoff-, Salz-, Malein-, Phosphor-, Schwefel- und Weinsäure.

[0050] Bei der Diskussion der nachfolgenden Behandlungsverfahren soll der Bezug auf die Verbindungen der Formel I auch die pharmazeutisch annehmbaren Salze umfassen.

[0051] Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel I, Caspase-3 zu inhibieren, macht sie zu einem geeigneten Forschungsmittel auf dem Gebiet der Apoptose.

[0052] Die Größenordnung der therapeutischen Dosis einer Verbindung der Formel I wird natürlich mit der Natur und Schwere des zu behandelten Zustandes und mit der speziellen Verbindung der Formel I und ihrem Verabreichungsweg variieren und gemäß der Einschätzung des Klinikers variieren. Sie wird auch gemäß dem Alter, dem Gewicht und dem Ansprechverhalten des einzelnen Patienten variieren. Eine wirksame Dosismenge der wirksamen Komponente kann somit vom Kliniker nach Abwägung aller Kriterien und durch bestmögliche Einschätzung des Klinikers im Interesse des Patienten ermittelt werden. Eine repräsentative Dosis wird von 0,001 mpk/d bis etwa 100 mpk/d reichen.

[0053] Ophthalmische Präparate zur okulären Verabreichung, die 0,001–1 gew.-%ige Lösungen oder Suspensionen der Verbindungen der Formel I in einer annehmbaren ophthalmischen Formulierung enthalten, können verwendet werden.

[0054] Jeder beliebige geeignete Verabreichungsweg kann eingesetzt werden, um eine wirksame Dosis einer Verbindung der vorliegenden Erfindung zur Verfügung zu stellen. Zum Beispiel kann eine orale, parenterale und topische Verabreichung erfolgen. Dosisformen sind u.a. Tabletten, Pastillen, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen, Kapseln, Cremes, Salben, Aerosole und dergleichen.

[0055] Die Zusammensetzungen sind u.a. Zusammensetzungen, die zur oralen, parenteralen und okulären (ophthalmischen) Verabreichung geeignet sind. Sie können zweckmäßigerweise in Einheitsdosisform dargestellt und durch ein beliebiges in der Pharmazie bekanntes Verfahren hergestellt werden.

[0056] Bei der praktischen Verwendung können die Verbindungen der Formel I als der Wirkstoff in inniger Mischung mit einem pharmazeutischen Träger gemäß herkömmlichen pharmazeutischen Compoundierverfahren kombiniert werden. Der Träger kann eine große Vielfalt von Formen einnehmen, je nach der für die Verabreichung erwünschten Präparatform. Bei der Herstellung der Zusammensetzungen für eine orale Dosisform kann jedes beliebige übliche pharmazeutische Mittel verwendet werden, wie z.B. Wasser, Alkohole, Öle, Aro-

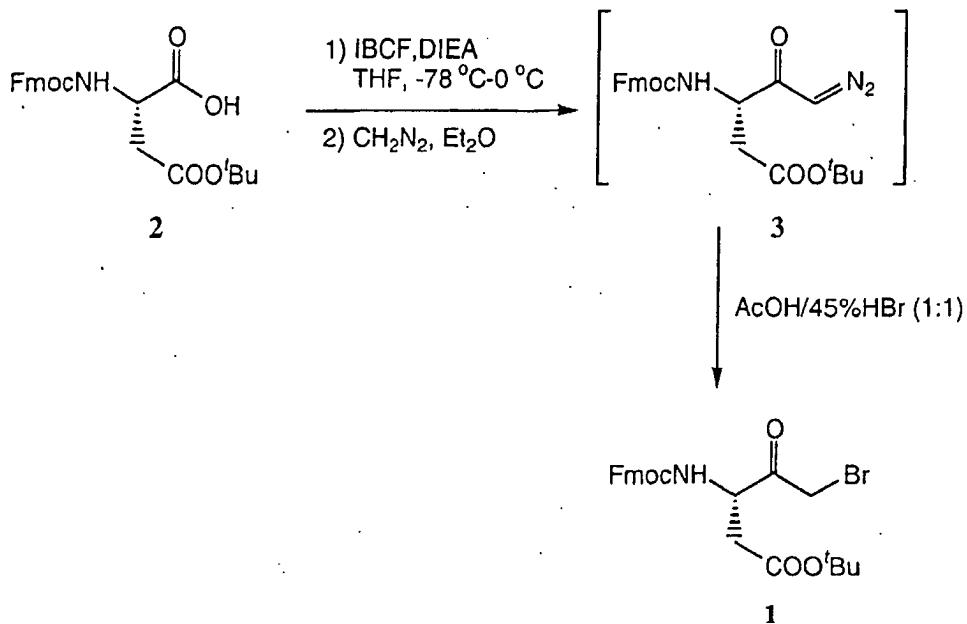
stoffe, Konservierungsmittel, Farbmittel und dergleichen im Falle von oralen flüssigen Präparaten, wie zum Beispiel Suspensionen, Elixieren und Lösungen; oder Träger, wie z.B. Stärken, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Verdünnungsmittel, Granuliermittel, Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel und dergleichen im Falle von oralen festen Präparaten, wie zum Beispiel Pulver, Kapseln und Tabletten, wobei die festen oralen Präparate gegenüber den Flüssigpräparaten bevorzugt sind. Aufgrund der einfachen Verabreichung stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhafteste orale Dosiseinheitsform dar, wobei in diesem Fall natürlich feste pharmazeutische Träger eingesetzt werden. Falls erwünscht, können Tabletten durch wässrige oder nichtwässrige Standardverfahren überzogen werden.

[0057] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, können als getrennte Einheiten, wie z.B. Kapseln, Stärkemassekapseln oder Tabletten, die jeweils eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs enthalten, als Pulver oder Granulat oder als eine Lösung oder Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit, einer nichtwässrigen Flüssigkeit, einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder einer Wasser-in-Öl-Emulsion dargereicht werden. Solche Zusammensetzungen können durch irgendeines der pharmazeutischen Verfahren hergestellt werden, alle Verfahren umfassen jedoch den Schritt des Inverbindungbringens des Wirkstoffs mit dem Träger, der einen oder mehrere notwendige Bestandteile umfasst. Im Allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch einheitliches und inniges Vermischen des Wirkstoffs mit flüssigen Trägern oder feinteiligen festen Träger oder beidem und, falls notwendig, anschließendes Formen des Produkts in die erwünschte Darreichungsform hergestellt. Zum Beispiel kann eine Tablette durch Pressen oder Formen gegebenenfalls mit einem oder mehreren Hilfsstoffen hergestellt werden. Presstabletten können durch Pressen des Wirkstoffs in freifließender Form, wie z.B. als Pulver oder Granulat, gegebenenfalls mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven Mittel oder Dispersionsmittel vermischt, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Formtabletten können durch Formen einer Mischung aus der pulverförmigen Verbindung, benetzt mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Zum Beispiel kann jede Dosiseinheit etwa 0,01 mg bis etwa 1,0 g des Wirkstoffs enthalten.

Syntheseverfahren

[0058] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden zweckmäßigerweise durch Anwendung der nachstehend allgemein beschriebenen und in dem nachfolgenden Beispielteil explizit beschriebenen Verfahren hergestellt.

Schema 1: Herstellung von Brommethylketon 1

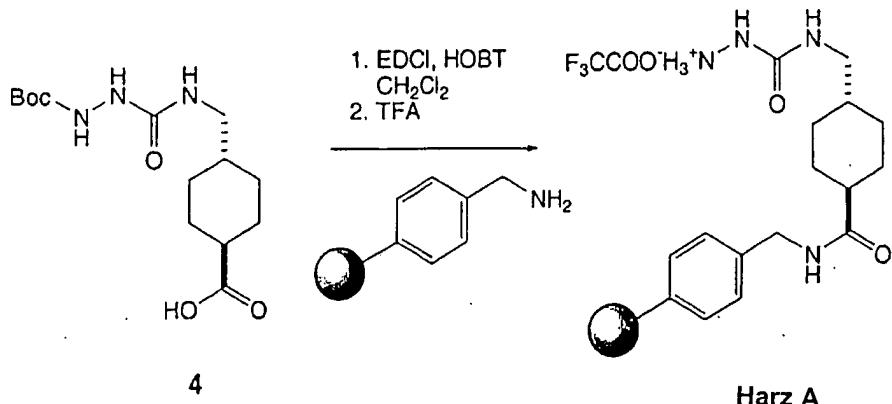


[0059] Brommethylketon 1 wird wie in Schema 1 veranschaulicht hergestellt. Die Reaktion von N-Fluorenylmethyloxycarbonyl-L-asparaginsäure-β-tert.-butylester (Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH) (2) (Novabiochem) mit iso-butylchlorformiat (IBCF), gefolgt von der Behandlung der Reaktionsmischung mit einem Überschuss an Di-

azomethan, ergibt das Diazomethylketon-Zwischenprodukt 3. Dieses Zwischenprodukt wird *in situ* einer 1:1-Mischung aus AcOH und 45%iger wässriger Bromwasserstoffsäure (HBr) ausgesetzt, um Verbindung 2 als ein weißes Pulver zu ergeben.

[0060] Das Semicarbazid-Harz A wird gemäß Schema 2 hergestellt. Die Behandlung von Verbindung 4 (Webb et al., J. Am. Chem. Soc. 114, 3156 (1992)) mit einem im Handel erhältlichen Amino-Merrifield-Harz in Gegenwart von EDCI und HOBT in Dichlormethan, gefolgt von der Entfernung der Boc-Gruppe mit Trifluoresigsäure (TFA) in Dichlormethan, ergab Harz A.

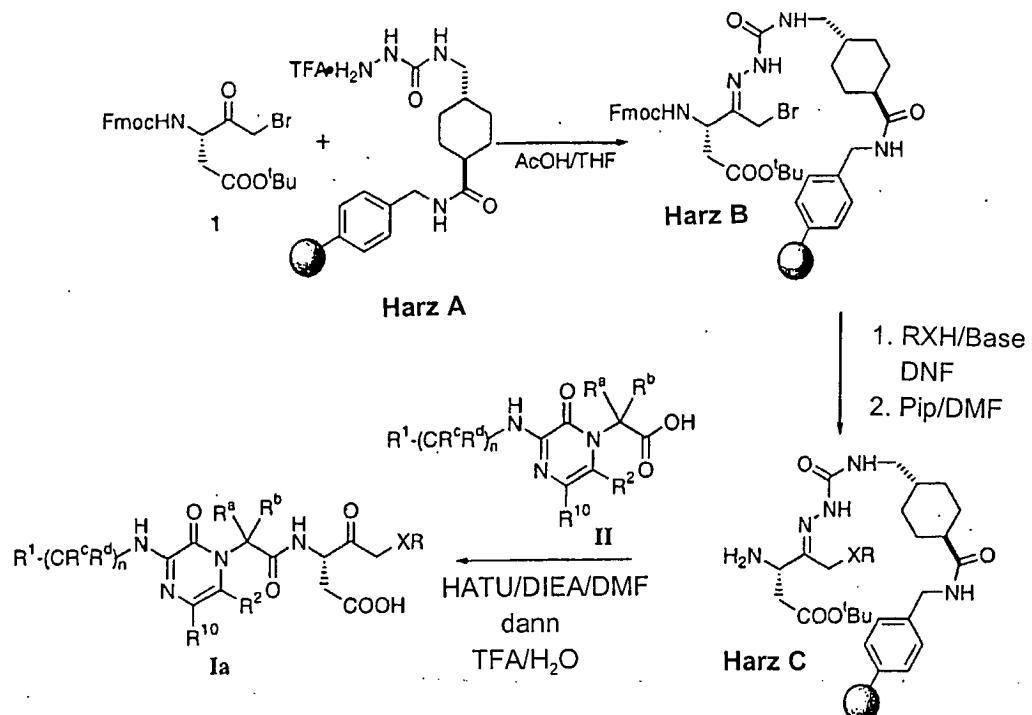
Schema 2: Herstellung von Semicarbazid-Harz A



[0061] Das allgemeine Verfahren für die Festphasensynthese von Verbindungen der allgemeinen Struktur Ia, die eine Sulfid-P1'-Seitenkette, eine P1'-Carboxylat-Seitenkette und eine Phenoxid-Seitenkette enthalten, ist in Schema 3 veranschaulicht.

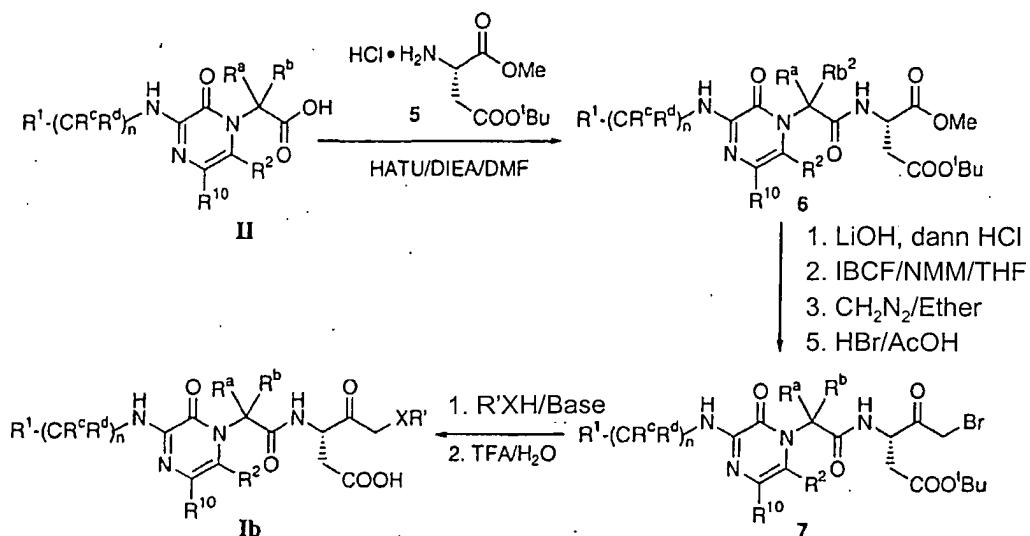
[0062] Brommethylketon 1 wird mit Harz A in THF in Gegenwart von AcOH über Nacht vermischt, um Harz B zu ergeben. Die nukleophile Verdrängung durch ein geeignetes Nukleophil in Gegenwart geeigneter Basen, gefolgt von der Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe unter Verwendung von Piperidin in DMF, ergibt Harz C wie gezeigt. Harz C wird zunächst mit Pyrazoninonsäuren der allgemeinen Struktur II umgesetzt, wobei O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat als das Aktivierungsmitittel und DIEA als die Base verwendet werden, und das resultierende Harz wird mit einem Cocktail aus TFA und Wasser (9/1, Vol./Vol.) behandelt, um das Endprodukt Ia zu ergeben, bei dem RXCH_2R^3 bedeutet.

Schema 3: Allgemeines Schema zur Herstellung von Verbindungen des Strukturtyps Ia



[0063] Das allgemeine Schema für die Synthese von Pyrazinonderivaten Ib in der Lösungsphase, welche ein P1'-Amin, ein P1'-Carboxylat, ein P1'-Sulfid oder ein P1'-Phenoxid enthalten, ist in Schema 4 veranschaulicht.

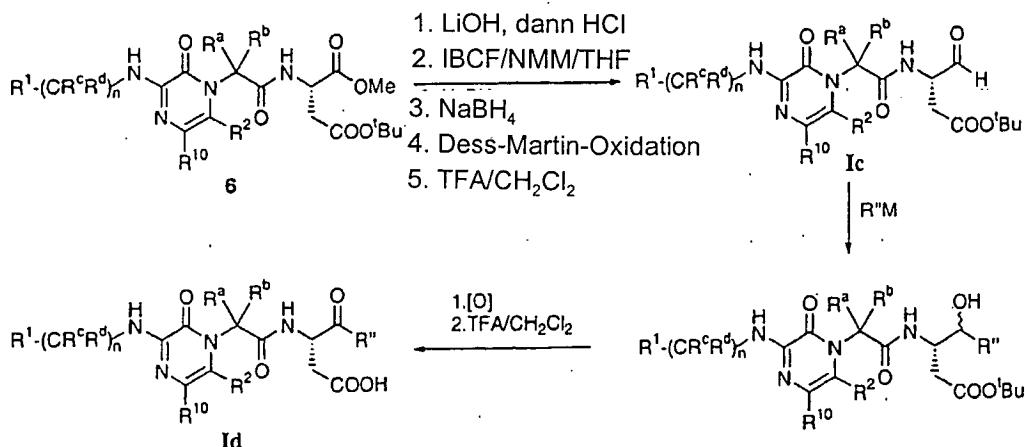
Schema 4: Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Verbindungen der Struktur Ib in Lösung



[0064] Zunächst wird eine geeignete Pyrazinonsäure II mit β '-Butylasparaginsäuremethylester-Hydrochlorid (5) in Gegenwart von HATU/DIEA in DMF umgesetzt, um die Struktur 6 zu ergeben. 6 wird dann vorsichtig mit LiOH in $\text{THF/H}_2\text{O}$ hydrolysiert und angesäuert. Die resultierende Säure wird mit IBCF in Gegenwart von NMM in THF behandelt, und das gemischte Anhydrid wird in situ mit Diazomethan in Ether/THF umgesetzt. Das Diazo-Zwischenprodukt wird direkt mit einer Mischung aus 1:1 (Vol./Vol.) 45% HBr/AcOH behandelt, um das Brommethylketon 7 zu ergeben. 7 wird in das Endprodukt Ib umgewandelt, wobei $\text{R}'\text{XCH}_2\text{R}^3$ bedeutet, indem es zunächst mit einem geeigneten Nukleophil in Gegenwart von geeigneten Basen und dann mit einer Lösung in THF in Dichlormethan umgesetzt wird.

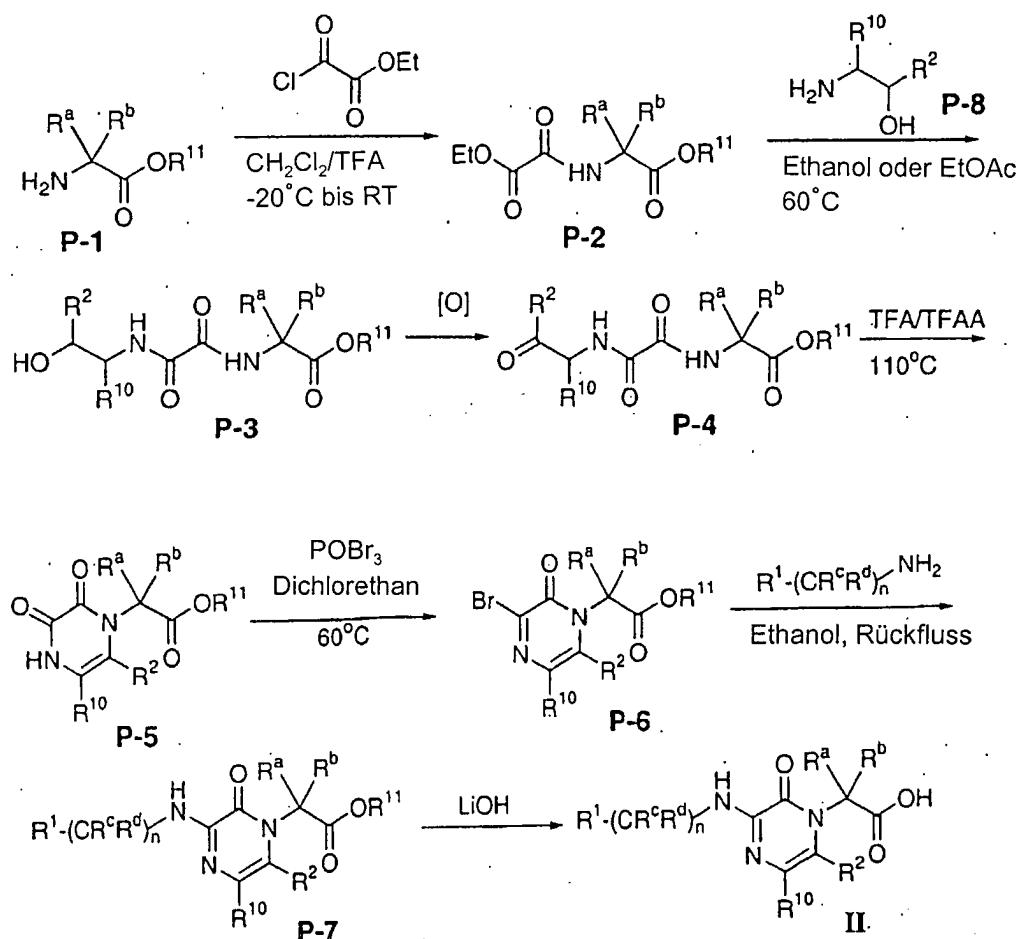
[0065] Alternativ wird 6, wie in Schema 5 gezeigt, vorsichtig mit LiOH in $\text{THF/H}_2\text{O}$ hydrolysiert und angesäuert. Die resultierende Säure wird mit IBCF in Gegenwart von NMM in THF behandelt und das gemischte Anhydrid mit NaBH_4 reduziert, um den entsprechenden Alkohol zu ergeben, der unter Dess-Martin-Oxidationsbe-

dingungen oxidiert wird, um Aldehyde der allgemeinen Struktur **Ic** zu ergeben. Die Umsetzung von **Ic** mit einem geeigneten metallorganischen Reagenz $R''M$, gefolgt von der Oxidation, ergibt Ketone der allgemeinen Struktur **Id**, wobei $R'' R^3$ bedeutet.

Schema 5: Synthese der Aldehyde **Ic** und der Ketone **Id** in Lösung

[0066] Eine allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Pyrazinon-Kernstruktur **II** ist in Schema 6 veranschaulicht.

SCHEMA 6



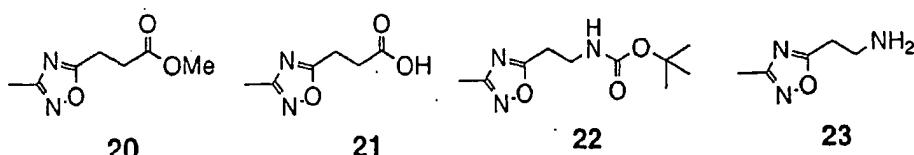
[0067] Ein geeigneter Aminoester **P-1**, bei dem R^{11} Benzyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder eine weitere geeignete Schutzgruppe ist, wird zunächst mit Ethyloxalylchlorid in Dichlormethan in Gegenwart von Triethylamin umgesetzt, um das Produkt **P-2** zu ergeben. Die Reaktion von **P-2** mit einem geeigneten Aminoalkohol **P-8** (R^2 ist Wasserstoff oder Alkyl) ergibt den Alkohol **P-3**, der zum entsprechenden Keton **P-4** oxidiert wird.

Die Behandlung von P-4 mit Trifluoressigsäure (TFA) und Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) in Essigsäure bei etwa 110°C ergibt ein cyclisiertes Produkt P-5, das mit Phosphoroxybromid (POBr₃) umgesetzt wird, um das entsprechende Bromid P-6 zu ergeben.

[0068] Die Reaktion von Bromid P-6 mit einem geeigneten Amin R¹-(CR^cR^d)_n-NH₂ in Ethanol bei Rückfluss-temperatur ergibt Ester P-7, der hydrolysiert wird, um die erwünschte Säure II zu ergeben. Wenn n 0 ist, kann für die Reaktion eine Base erforderlich sein, wie z.B. eine Hydridbase.

HERSTELLUNGSBEISPIEL 1

2-(3-METHYL-1,2,4-OXADIAZOL-5-YL)-1-ETHYLAMIN (23)

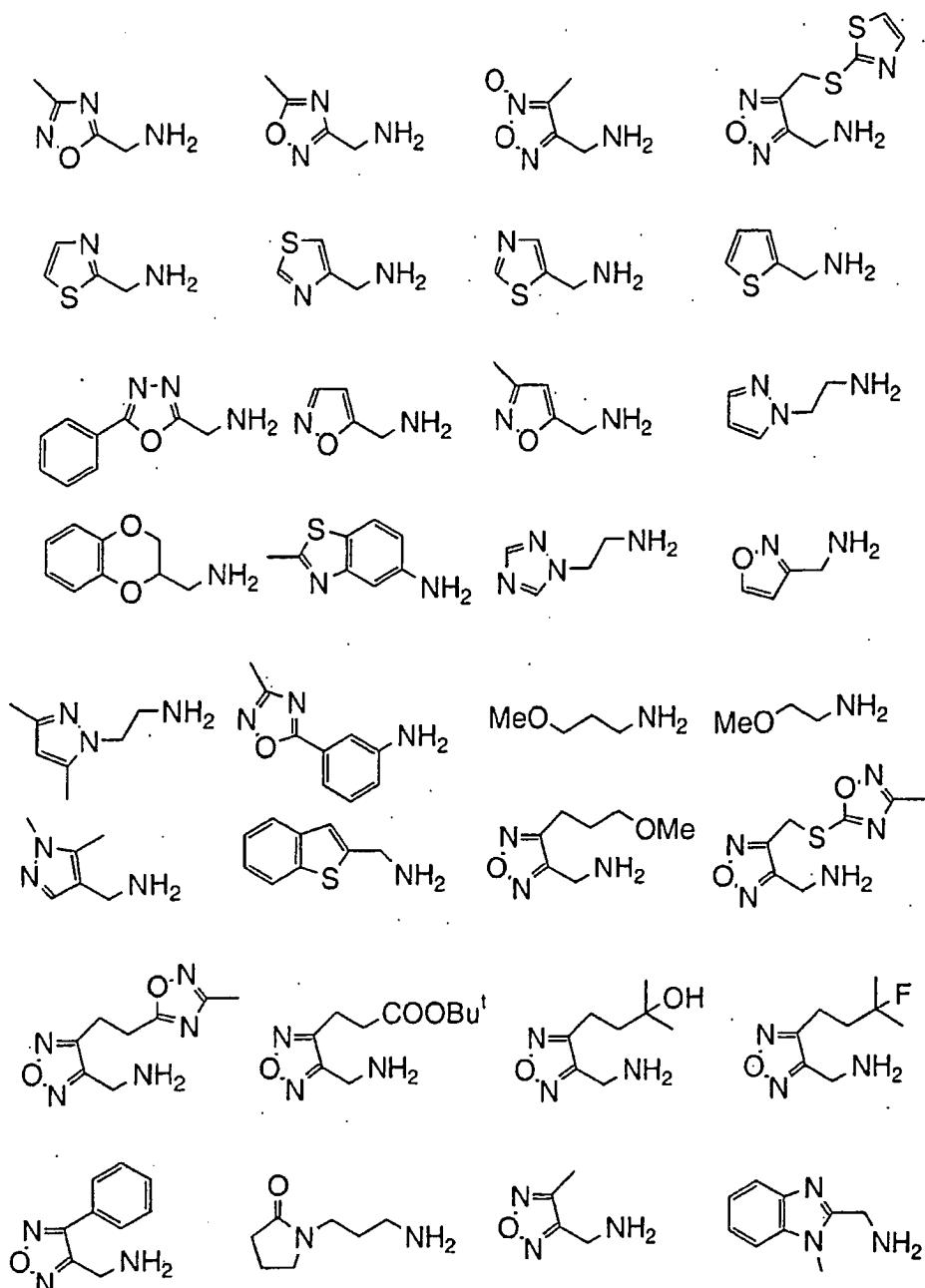


[0069] Schritt 1. Eine Mischung aus Succinsäuremonomethylester (5,28 g), DMAP (4,88 g), Methylamidoxim (1,1 Äquiv.) und EDCI (1,2 Äquiv.) in DME wurde drei Tage auf 95–100°C erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wurde die Mischung zwischen Ethylacetat und 1N HCl aufgetrennt und die organische Phase mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt, um 20 (4,2 g) als ein farbloses Öl zu ergeben. ¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 3,62 (s, 3H), 3,13 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,27 (s, 3H).

[0070] Der Methylester in 20 wurde wie folgt hydrolysiert: Zu einer Lösung von 20 (4,2 g) in Ethanol (100 ml) und Wasser (35 ml) wurde LiOH-Monohydrat (2,3 g) zugegeben und die Mischung 2 Stunden gerührt und dann mit 1N HCl angesäuert. Die gesamte Mischung wurde im Vakuum auf etwa 15 ml eingeengt und dann mit Ethylacetat (3-mal) extrahiert. Die Extrakte wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde aus Ether-/Hexanen ausgefällt, um Säure 21 (3,6 g) als ein weißes Pulver zu ergeben. ¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 3,12 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,27 (s, 3H).

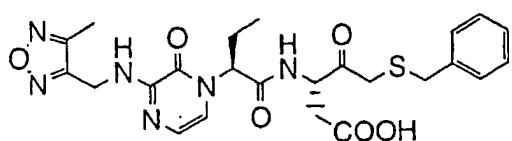
[0071] Zu einer Lösung von Säure 21 (500 mg) in t-Butylalkohol wurden Diphenylphosphorazid (0,76 ml) und Triethylamin (0,94 ml) zugegeben und die Mischung über Nacht zum Rückfluss erhitzt und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt. Die Elution mit 5% (Vol.) Methanol in Dichlormethan ergab das erwünschte Produkt 22. ¹N-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 6,19 (br. s, 1H), 3,51 (q, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). Diese Verbindung wurde anschließend mit 30%iger (Vol.) TFA in Dichlormethan 1 Stunde behandelt und eingeengt, um das TFA-Salz von Amin 23 zu ergeben (400 mg). ¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 4,40 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 2,29 (s, 3H). Dieses Salz wurde zunächst mit Amberlite IRA-96® behandelt, um die Trifluoressigsäure zu entfernen, und dann wie beschrieben in die Endverbindung umgewandelt.

[0072] Mehrere andere nichtlimitierende Beispiele für Amine (die R¹ in Formel I darstellen), die für die Reaktion mit Bromid 13 verwendet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Diese Amine können entweder aus kommerziellen Quellen erworben oder durch Routineverfahren hergestellt werden.

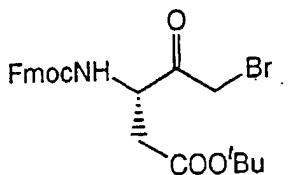
Tabelle 2: Beispiele für Amine, die R¹ in Formel I darstellen

BEISPIEL 1

(3S)-5-(BENZYL SULFANYL)-3-[(2S)-2-(3-[(4-METHYL-1,2,5-OXADIAZOL-3-YL)-METHYL]AMINO)-2-OXO-1,2-DIHYDRO-1-PYRAZINYL]BUTANOYL]AMINO)-4-OXOPENTANSÄURE



Schritt 1: t-Butyl-(3S)-5-brom-3-[(9H-9-fluorenylmethoxy)carbonyl]amino-4-oxopentanoat (1)



[0073] Zu einer Lösung von N-Fmoc-L-Asparaginsäure-β-tert.-butylester (21,0 g, 51,0 mmol) in 300 ml TNF bei -78°C wurde NMM (7,9 ml, 71,4 mmol) zugegeben, gefolgt von IBCF (8,6 ml, 66,3 mmol). Nach 30-minütigem Rühren bei -78°C wurde diese Mischung 15 Minuten auf -15°C erwärmt. Anschließend wurde zu der Mischung zweimal in einem Intervall von 10 Minuten eine Lösung von Diazomethan in Ether (1M, 40 ml) unter Rühren zugegeben. Man ließ die Mischung auf 0°C erwärmen und versetzte sie mit weiteren 60 ml der Diazomethanlösung. Die Lösung wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und 10 Minuten gerührt, wieder zurück auf 0°C gekühlt und 5 Minuten mit einer Lösung von HBr (48%ig, wässrig)/AcOH (1/1, Vol./Vol., 100 ml) behandelt, mit Ethylacetat und Wasser verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt. Die Elution mit Hexanen/Ethylacetat (3:1) ergab das erwünschte Produkt als ein weißes Pulver (20 g, 81% Ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ 7,85 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,02 (br. d, 1H, NH), 4,70 (dd, 1H), 4,51-4,41 (m, 2H), 4,38-4,30 (2xd, 2H), 4,25 (t, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 1,41 (s, 9H).

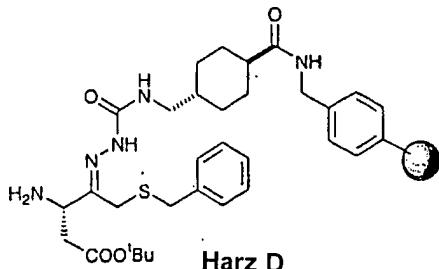
Schritt 2: Herstellung von Harz A

[0074] Eine Suspension von Amino-Merrifield-Harz (Novabiochem, 30 Gramm, 31,2 mmol), Säure 4 (14,7 g, 46,8 mmol), EDCI (10,77 g, 56,12 mmol) und HOBT (8,6 g), 56,16 mmol) in DMF (240 ml) wurde über Nacht mit einem Orbitalschüttler bei 190 U/Minute geschüttelt. Die Mischung wurde filtriert und das verbliebene Harz der Reihe mit DMF, Methanol, Dichlormethan und Methanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Das Harz wurde anschließend in einer Lösung von TFA/Dichlormethan (1:2, 300 ml) suspendiert und 2 Stunden an einem Orbitalschüttler geschüttelt. Die Suspension wurde filtriert, mit Dichlormethan (5×) und Methanol (5×) gewaschen und dann unter Vakuum über Nacht getrocknet, um Harz A (40,5 g, 0,81 mmol/g) zu ergeben.

Schritt 3: Beschickung von Harz A mit Keton 1

[0075] Eine Suspension von Keton 1 (4,5 g, 9,22 mmol) und Harz A (8,8 g, 7,13 mmol) in THF (70 ml) in Gegenwart von AcOH (0,2 ml, 3,4 mmol) wurde über Nacht mit einem Orbitalschüttler bei 200 U/Minute geschüttelt. Die Suspension wurde filtriert und das verbliebene Harz der Reihe nach mit THF, Dichlormethan, Ethylacetat und Diethylether gewaschen. Das Trocknen unter Hochvakuum ergab Harz B (11,7 g).

Schritt 4: Herstellung von Harz D



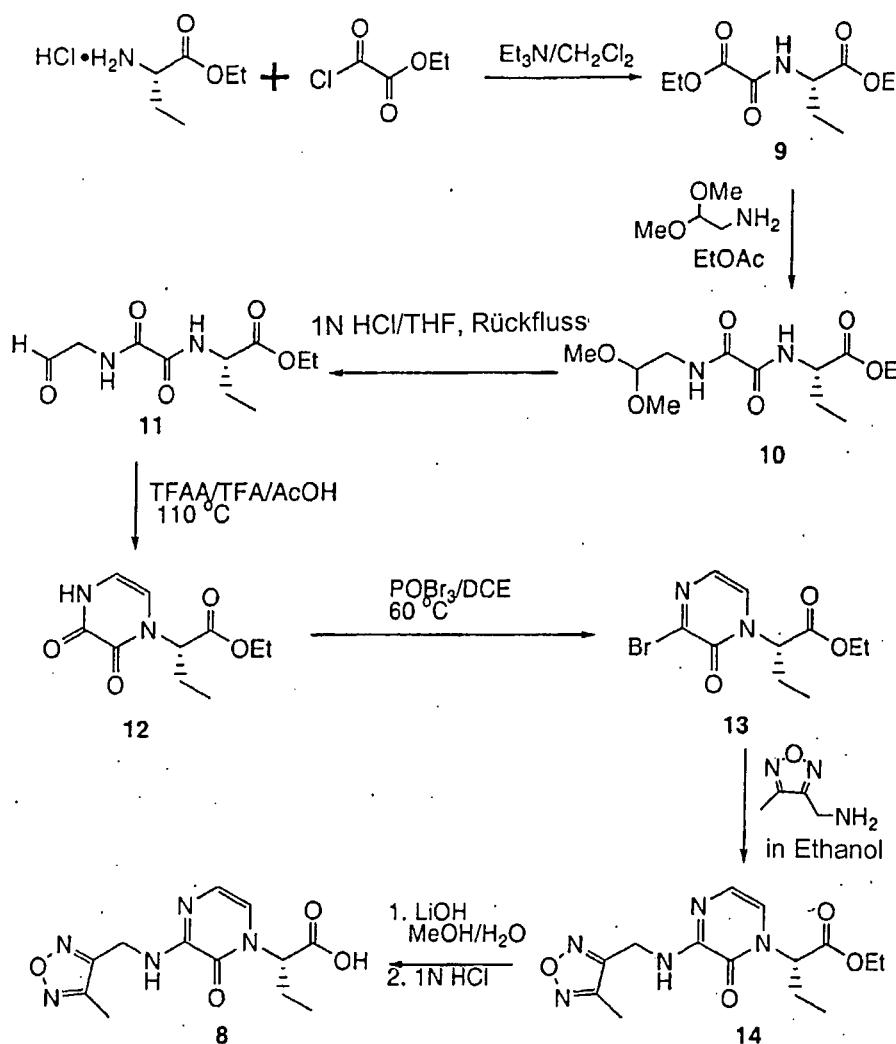
[0076] Zu einer Suspension von Harz B (1,6 g) in DMF (6 ml) in einem gesinterten Reservoir wurde eine Lösung von Benzylmercaptan (5,5 ml, 1M in DMF) und DIEA zugegeben und die Mischung 3 Stunden auf einer Scheibe (Glas-Col®) rotiert und filtriert. Das Harz wurde mit DMF gewaschen und anschließend mit einer Lösung von 20% Piperidin in DMF 20 Minuten behandelt und dann der Reihe nach mit DMF, Methanol, Dichlormethan und Methanol gewaschen und unter Hochvakuum getrocknet, um Harz D zu ergeben.

Schritt 5. Herstellung von Säure 8

A) Herstellung von Verbindung 9:

[0077] Zu einer Lösung von Ethyl-(S)-2-aminobutyrat-Hydrochlorid (8,3 g, 49,8 mmol) in Dichlormethan wurde Triethylamin (15 ml) bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung auf -20°C abgekühlt. Zu der Mischung wurde Ethyloxalylchlorid (5,8 ml, 52 mmol) tropfenweise innerhalb von 30 Minuten zugegeben, und man ließ die Suspension langsam auf Raumtemperatur erwärmen und fünf weitere Stunden röhren. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und die organische Schicht mit Wasser (2×1 l) und Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, um Produkt 9 als ein gelbliches Öl zu ergeben (11,6 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ 8,15 (br. s, 1H, NH), 4,38 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 4,16 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,30 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 0,94 (t, 3H).

Schema zur Herstellung von Pyrazinonsäure 8



B) Herstellung von Acetal 10:

[0078] Eine Lösung von Verbindung 9 (108,5 g, 470 mmol) und Aminoacetaldehyddimethylacetal (54 ml, 490 mmol) in Ethylacetat wurde drei Stunden auf 60°C erwärmt und die Lösung mit Hexanen versetzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der weiße Feststoff nach der Vakuumfiltration gesammelt. Das Trocknen unter Hochvakuum ergab das Acetal 10 als ein weißes Pulver (110 g). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- d_6): δ 8,20 (br. s, 1H, NH), 8,00 (br. s, 1H, NH), 4,53 (t, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,30 (s, 6H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 0,94 (t, 3H).

C) Herstellung von Aldehyd 11:

[0079] Eine Lösung von Acetal 10 (68 g) in THF (400 ml) und 1N HCl (100 ml) wurde 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat (3×) extrahiert. Die Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat (3×) extrahiert. Die Extrakte wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus Ethylacetat und Hexanen gereinigt. Zwei Ausbeuten an Aldehyd 11 (47 g) wurden als hellgelber Feststoff erhalten. 1H -NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ 9,62 (s, 1H), 8,46 (br. s, 1H, NH), 8,13 (br. s, 1H, NH), 4,38 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 4H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 0,94 (t, 3H).

D) Herstellung von Verbindungen 12:

[0080] Zu einer Lösung von Aldehyd 11 (35 g, 143 mmol) in Essigsäure (88 ml) wurden TFAA (22 ml, 157 mmol) und TFA (12 ml, 157 mmol) zugegeben und die Mischung 5 Stunden auf 110°C erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die schwarze Mischung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Die Elution mit 5% Methanol in Dichlormethan ergab Verbindung 12 (32 g) als eine dunkle dicke Flüssigkeit. 1H -NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 10,45 (br. s, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,08 (dd, 1H), 4,15 (q, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,20 (t, 3H), 0,92 (3H).

E) Herstellung von Bromid 13:

[0081] Zu einer Lösung von Verbindung 12 (30 g, 132,7 mmol) in Dichlorethan (500 ml) wurde Phosphoroxybromid (42 g) zugegeben und die Mischung über Nacht auf 60°C erwärmt und auf 0°C abgekühlt. Zu der schwarzen Mischung wurden festes Natriumhydrogenphosphat und Wasser unter kräftigem Rühren zugegeben. Nachdem der gesamte Feststoff gelöst war, wurde die Lösung mit einer Lösung von gesättigtem Natriumhydrogencarbonat weiter behandelt, bis die Gasentwicklung abgeklungen war. Anschließend wurde die Mischung mit Dichlormethan (3-mal) extrahiert. Die Extrakte wurden vereint, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Die Elution mit 50%igem (Vol.) Ethylacetat in Hexanen ergab das Bromid 13 als ein hellgelbes viskoses Öl (22,5 g). 1H -NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ 7,64 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,18 (q, 2H), 2,35-2,15 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,93 (t, 3H). $[\alpha]_D$ 50° (MeOH).

F) Herstellung von Säure 8:

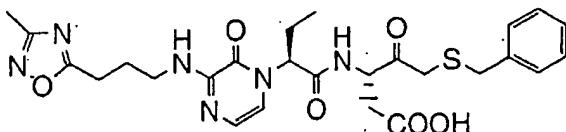
[0082] Eine Lösung von Bromid 13 (3,5 g) und 3-Aminomethyl-4-methylfurazan (2,74 g) in Ethanol wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Mischung wurde eingeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt. Die Elution mit Ethylacetat/Hexanen (2:1 Vol./Vol.) ergab das erwünschte Produkt 14 (2,75 g). 1H -NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 7,28 (br. s, 1H, NH), 6,82 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,14 (q, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,19 (t, 3H), 0,87 (t, 3H). Der Ethylester in 14 wurde wie folgt hydrolysiert: Zu einer Lösung des Esters 14 (2,75 g) in MeOH wurde 1N LiOH in Wasser (8,6 ml) bei 0°C zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt und eingeengt. Der Rückstand wurde mit 1N HCl und Ethylacetat verdünnt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Einengen im Vakuum ergab Säure 8 als einen hellgelben Feststoff (2,6 g). 1H -NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 7,42 (br. s, 1H, NH), 6,85 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,21 (dd, 1H), 4,80 (d, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 0,88 (t, 3H).

Schritt 6. Titelverbindung

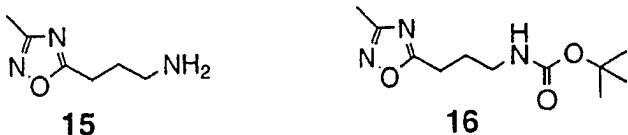
[0083] Zu einer Suspension von Harz D (90 mg, 0,5 mmol/g) in DMF in einem gesinterten Reservoir wurde mit Säure 8 (42 mg) und DIEA (39 μ l) versetzt und die Mischung 3 Stunden auf einem Glas-Col®-Rotor rotiert und filtriert. Das verbliebene Harz wurde mit DMF, MeOH, THF, MeOH, Ethylacetat und Diethylether gewaschen und dann mit einem Cocktail, bestehend aus TFA und Wasser (9:1, Vol./Vol.), 1 Stunde behandelt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat gesammelt. Das verbliebene Harz wurde anschließend mit Dichlormethan und Acetonitril gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereint, im Vakuum eingeengt und mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als einen weißen pulverigen Feststoff zu ergeben. 1H -NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 9,41 (br. s, 1H), 8,20 (br. s, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,41 (dd, 1H), 5,12 (d, 2H), 5,05-4,98 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,39 (dd, 2H), 2,89 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 0,93 (t, 3H). m/z (-ESI): 527,1 (M-1)⁻.

BEISPIEL 2

(3S)-5-(BENZYSULFANYL)-3-[(2S)-2-(3-[(3-(3-METHYL-1,2,4-OXADIAZOL-5-YL)PROPAN-1-YL]AMINO)-2-OXO-1,2-DIHYDRO-1-PYRAZINYL]BUTANOYL]AMINO}-4-OXOPENTANSÄURE

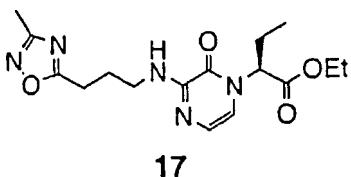


Schritt 1. Herstellung von 3-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)progylamin (15)



[0084] Eine Lösung von 4-t-Butoxycarbonylaminobuttersäure (4 g) in DME wurde mit EDCI (5,7 g), DMAP (0,48 g) und Methylamidoxim (1,45 g) versetzt und 3 Tage auf 80°C erwärmt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach dem Einengen wurde die Mischung durch Flashchromatographie gereinigt. Wobei mit 4% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde, um Verbindung 16 zu ergeben (1,1 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ 6,11 (br. s, 1H), 3,18 (1, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,39 (s, 9H). Die Boc-Schutzgruppe in 16 wurde mit TFA in Dichlormethan entfernt. So wurde 16 (1,1 g) 5 Stunden mit TFA/Dichlormethan (1/1, Vol./Vol.) gerührt und eingeengt. Zu dieser Mischung wurde anschließend wässriges Na_2CO_3 gegeben, und die flüchtigen Bestandteile wurden unter verminderter Druck entfernt und der feste Rückstand mit Ethanol behandelt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt, um das erwünschte Amin 15 (0,6 g) als ein farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 3,25 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (qt, 2H).

Schritt 2. Herstellung von Verbindung 17



[0085] Eine Lösung von Amin 15 (340 mg) und Bromid 13 (174 mg) in Ethanol wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt und dann mit Wasser und Ethylacetat verdünnt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit Ethylacetat (2-mal) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt. Die Elution mit 50–80% (Vol.) Ethylacetat in Hexanen ergab das erwünschte Produkt 17 (74 mg) als eine farblose Flüssigkeit. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ 6,83 (br. s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,13 (dd, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25–2,00 (m, 4H), 1,20 (t, 3H), 0,87 (t, 3H).

[0086] Zu einer Lösung des Ethylesters 17 (74 mg) in MeOH (3 ml) und Wasser (1 ml) wurde LiOH-Monohydrat (11 mg) zugegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit 1N HCl bis zu einem pH-Wert von -1 angesäuert. Die Mischung wurde zur Trockene eingeengt und der dabei erhaltene weiße Feststoff direkt für die folgende Umwandlung verwendet.

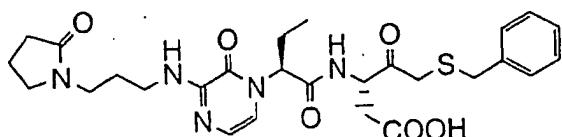
Schritt 3. Die Titelverbindung

[0087] Zu einer Suspension von Harz D (100 mg, 0,6 mmol/g) in DMF in einem gesinterten Reservoir wurden die obige Säure (35 mg), HATU (38 mg) und DIEA (17 µl) zugegeben, und die Mischung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur rotiert und filtriert. Das Harz wurde der Reihe nach mit DMF (3×), MeOH (3×), THF (3×), MeOH, Ethylacetat (3×) und Ether (3×) gewaschen und dann mit einem Cocktail aus TFA/H₂O (9/1, Vol./Vol.) 1,5 Stunden behandelt und filtriert. Das Filtrat wurde gesammelt und das Harz mit Dichlormethan und Acetonitril

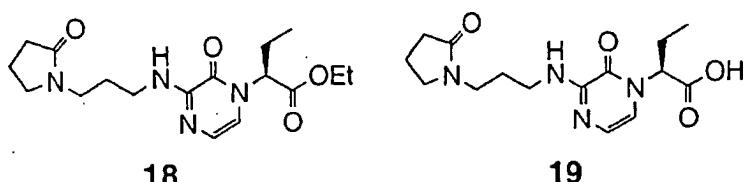
gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereint und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben (19 mg). m/z (+APCI): 555,4 ($M+1$)⁺.

BEISPIEL 3

(3S)-5-(BENZYSULFANYL)-3-[(2S)-2-(3-[(2-OXOPYRROLIDIN-1-YL)PROPAN-1-YL]AMINO)-2-OXO-1,2-DIHYDRO-1-PYRAZINYL]BUTANOYLAMINO}-4-OXOPENTANSÄURE



Schritt 1. Herstellung von Säure 19



[0088] Eine Lösung von Bromid 13 (100 mg) und 1-(3-Aminopropyl)-2-pyrrolidinon (113 mg) in Ethanol wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt. Die Elution mit 20% (Vol.) Methanol in Dichlormethan ergab das erwünschte Produkt 18 (113 mg). 1H -NMR (400 MHz, Aceton- d_6): δ 6,90 (br. s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,13 (dd, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,543,45-3,25 (m, 7H), 2,27-1,95 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,20 (t, 3H), 0,87 (t, 3H).

[0089] Zu einer Lösung von 18 (113 mg) in MeOH (3 ml) und Wasser (1 ml) wurde LiOH-Monohydrat (16 mg) zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und dann mit 1N HCl angesäuert. Anschließend wurde die Mischung zur Trockene eingeengt, um Säure 19 zu ergeben, die direkt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

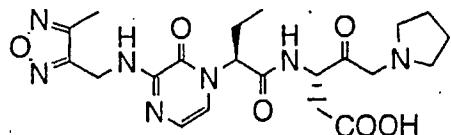
Schritt 2. Die Titelverbindung

[0090] Zu einer Suspension von Harz D (114 mg, 0,7 mmol/g) in DMF in einem gesinterten Reservoir wurden die obige Säure 19 (60 mg), HATU (61 mg) und DIEA (28 μ l) zugegeben und die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur rotiert und filtriert. Das Harz wurde der Reihe nach mit DMF (3x), MeOH (3x), THF (3x), MeOH, Ethylacetat (3x) und Ether (3x) gewaschen und dann mit einem Cocktail aus TFA/H₂O (9/1, Vol./Vol.) 1 Stunde behandelt und filtriert. Das Filtrat wurde gesammelt und der Rückstand mit Dichlormethan und Acetonitril gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereint und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben (35 mg). m/z (-APCI): 556,4 ($M-1$)⁻.

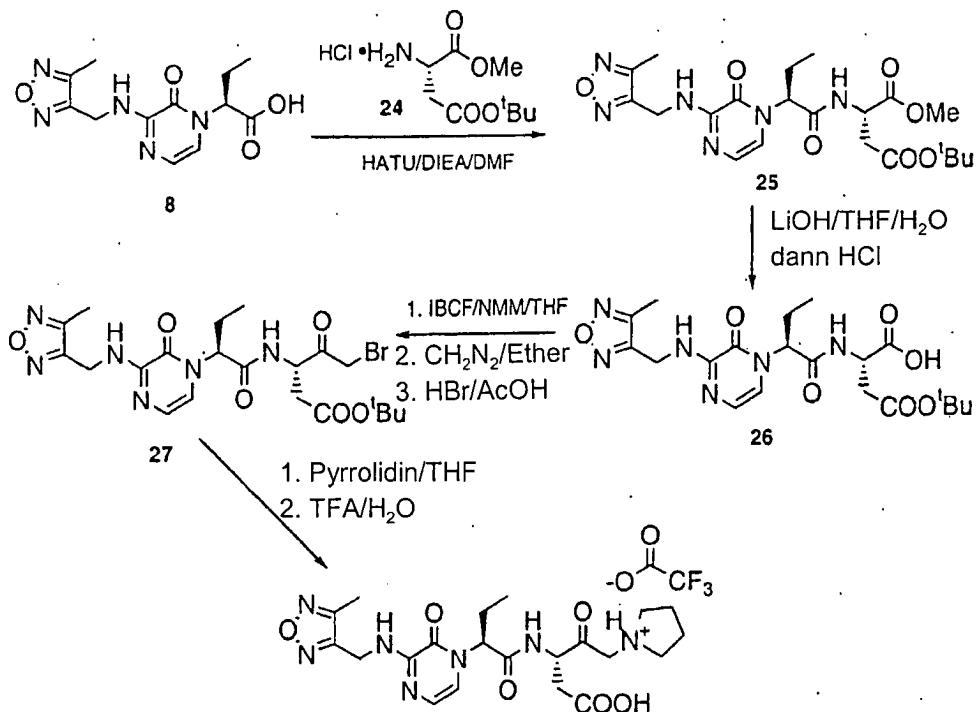
[0091] Die Verbindungen 2, 5-10 und 18-28 von Tabelle 1 wurden auf eine ähnliche Weise synthetisiert. Die entsprechenden Amine wurden mit Bromid 13 umgesetzt, und die einzelnen Reaktionsprodukte wurden entsprechend umgewandelt, um die Verbindungen der Tabelle 1 zu ergeben.

BEISPIEL 4

(3S)-3-{[(2S)-2-(3-{4-METHYL-1,2,5-OXADIAZOL-3-YL)METHYL]AMINO}-2-OXO-1,2-DIHYDRO-1-PYRAZINYL]BUTANOYL]AMINO}-4-OXO-5-TETRAHYDRO-1H-PYRROLYL PENTANSÄURE



[0092] Die Titelverbindung wurde gemäß dem folgenden Schema synthetisiert.



Beispiel 4

Schritt 1. Herstellung von Säure 26

[0093] Zu einer Lösung von Pyrazinonsäure 8 (1,07 g) in DMF wurden der Reihe nach β -t-Butylasparaginsäuremethylester-Hydrochlorid (24) (0,96 g), HATU (1,53 g) und DIEA (1,6 ml) zugegeben und die Mischung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit Wasser und Diethylether verdünnt und die organische Schicht abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ether (3 x 1) extrahiert, und die organische Schicht und die organischen Extrakte wurden vereint, mit Wasser (2x) und Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, um den erwünschten Ester 25 (1,6 g) zu ergeben. 1H -NMR (400 MHz, Aceton- d_6): δ 7,83 (br. s, 1H), 7,29 (br. s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,39 (dd, 1H), 4,81-4,70 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 0,88 (s, 3H). Der Methylester 25 wurde wie folgt hydrolysiert: Zu einer Lösung des Esters 25 (1,6 g) in THF (35 ml) wurde 1N wässriges LiOH (3,4 ml) bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung vier Stunden gerührt und mit 1N HCl und Ethylacetat verdünnt. Die Phasen wurden abgetrennt und die organische Phase mit Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, um die Säure 26 als einen weißen Feststoff zu ergeben (1,4 g). 1H -NMR (400 MHz, Aceton- d_6): δ 7,91 (br. s, 1H), 7,62 (br. s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,50 (dd, 1H), 4,85 (d, 2H), 4,83-4,77 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 0,88 (s, 3H).

Schritt 2. Herstellung von Brommethylketon 27

[0094] Zu einer Lösung von Säure 25 (614 mg, 1,32 mmol) in THF bei $-78^{\circ}C$ wurde NMM (160 μ l) zugegeben, gefolgt von IBCF (180 μ l). Nach 30minütigem Rühren bei $78^{\circ}C$ wurde diese Mischung 15 Minuten auf $-15^{\circ}C$ erwärmt. Zu der Mischung wurde anschließend zweimal in einem Intervall von 10 Minuten eine Lösung von

Diazomethan in Ether (1M) unter Röhren zugegeben bis eine Gelbfärbung bestehen blieb. Man ließ die Mischung auf 0°C erwärmen und versetzte sie mit einer weiteren Portion der Diazomethanlösung. Die Lösung wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und 10 Minuten gerührt, wieder zurück auf 0°C gekühlt und 5 Minuten mit einer Lösung von HBr (45%ig, wässrig)/AcOH (1/1, Vol./Vol., 10 ml) behandelt, mit Ethylacetat und Wasser verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt. Die Elution mit Hexanen/Ethylacetat (2:1) ergab das erwünschte Produkt 27 (520 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton-d₆): δ 8,08 (br. s, 1H), 7,29 (br. s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,38 (dd, 2H), 4,05 (dd, 2H), 2,85 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,89 (t, 3H).

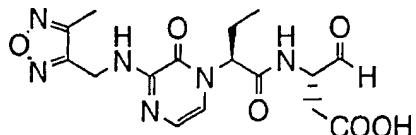
Schritt 3. Titelverbindung

[0095] Zu einer Lösung von 27 (175 mg) in THF (5 ml) wurde Pyrrolidin (30 μ l) zugegeben, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen wurde der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt. Die Elution mit 5% MeOH in Dichlormethan ergab das erwünschte Produkt (144 mg). 1 H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 7,90 (br. s, 1H), 7,30 (br. s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,83-4,75 (m, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,59-2,40 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,88 (t, 3H). Der t-Butylester wurde mit TFA in Dichlormethan (1:1, Vol./Vol.) 1 Stunde bei Raumtemperatur gespalten und die Mischung eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (140 mg) in Form eines TFA-Salzes zu ergeben. 1 H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 8,32 (br. s, 1H), 7,71 (br. s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,83 (d, 2H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,56 (dd, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,88-3,19 (m, 2H), 2,94 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 5H), 0,90 (t, 3H). m/z (-ESI): 527,1 (M-1)⁻.

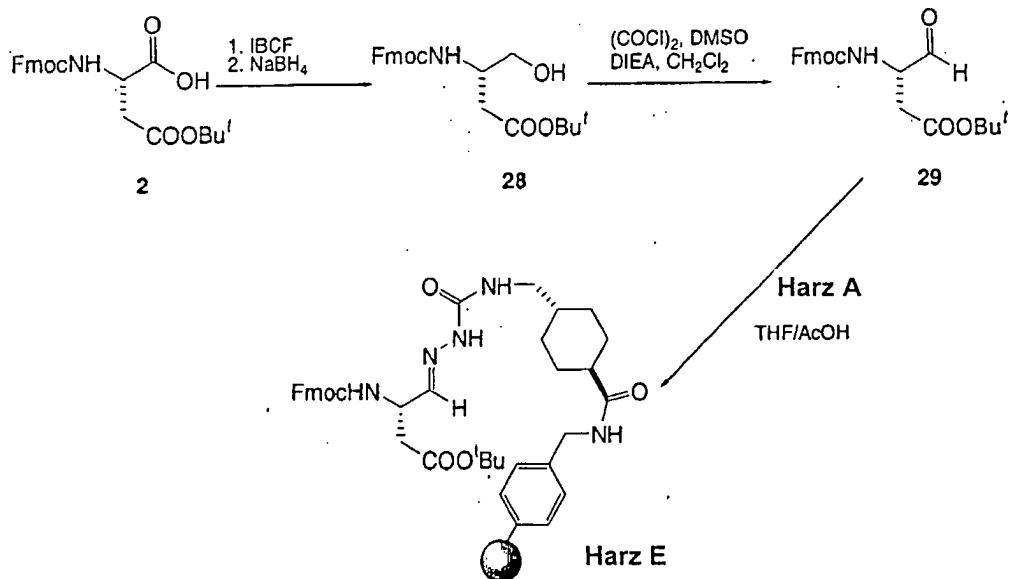
[0096] Die Verbindungen 12-16 und 32-42 von Tabelle 1 wurden auf ähnliche Weise hergestellt.

BEISPIEL 5

(3S)-3-[(2S)-2-(3-[(4-METHYL-1,2,5-OXADIAZOL-3-YL)METHYL]AMINO)-2-OXO-1,2-DIHYDRO-1-PYRAZINYL]BUTANOYL]AMINO]-4-OXOPENTANSÄURE



Schritt 1: t-Butyl-(3S)-3-[(9H-9-fluorenylmethoxy)carbonyl]amino-4-oxybutanoat (29) und Harz E



a) Zu einer Lösung von N-Fmoc-L-Asparaginsäure-β-t-butylester (19,0 g, 46,2 mmol) in 300 ml Tetrahydrofuran (THF) bei -78°C wurde N-Methylmorpholin (NMM, 5,9 ml, 53,3 mmol) zugegeben, gefolgt von IBCF (6,9 ml, 53,3 mmol). Nach 10 Minuten wurde diese Mischung 40 Minuten auf 0°C erwärmt und anschließend wieder auf -78°C abgekühlt. Eine Suspension von Natriumborhydrid (3,85 g, 102 mmol) in 25 ml Methanol wurde zugegeben und die Mischung 2 Stunden bei -78°C gerührt. Die Reaktion wurde in 400 ml gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid gequencht und mit Ethylacetat (4×100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel (50% Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um das erwünschte Produkt 28 zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton-d₆) δ 7,85 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,30 (t, 2H), 6,32 (br. d, 1H), 4,40-4,15 (m, 3H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,92 (t, 1H), 3,65-3,48 (m, 2H), 2,60 (dd, 1H), 2,41 (dd, 1H), 1,40 (5, 9H).

b) Oxalylchlorid (960 μl , 11 mmol) wurde zu einer Lösung von DMSO (852 μl , 12 mmol) in 50 ml CH₂Cl₂ bei -78°C zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 30 Minuten bei -78°C gerührt und der N-Fmoc-β-t-Butylasparaginalkohol (28) (3,98 g, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml) tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde bei -78°C 1 Stunde gerührt, dann tropfenweise mit i-Pr₂NEt (5,20 ml, 30 mmol) versetzt. Die resultierende Mischung wurde 50 Minuten bei -78°C und 25 Minuten bei 0°C gerührt. Die Mischung wurde eingeengt und dann zwischen Ether und H₂O aufgetrennt. Die Etherschicht wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt, um rohen Aldehyd 29 zu ergeben, der direkt und ohne Reinigung mit Harz A umgesetzt wurde, um Harz E zu ergeben, wie es für Harz D beschrieben ist.

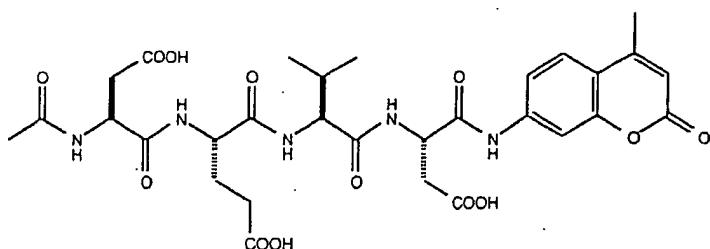
Schritt 2. Die Titelverbindung

[0097] Harz E (900 mg, 0,45 mmol/g) wurde zunächst mit 10 ml 20%igem (Vol.) Piperidin in DMF 10 Minuten behandelt und dann gründlich mit DME, MeOH, THF und Ethylacetat gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Das Harz wurde in DMF suspendiert und die Suspension mit Säure 8 (237 mg), HATU (308 mg) und DIEA (141 μl) versetzt und die Mischung 2 Stunden gerührt und filtriert. Das Harz wurde der Reihe nach mit DMF, MeOH, THF, MeOH, Ethylacetat und Ether gewaschen und unter Hochvakuum getrocknet. Das getrocknete Harz wurde anschließend mit einem Cocktail aus TFA/H₂O (9/1, Vol./Vol.) 2 Stunden behandelt und filtriert. Das Harz wurde mit Acetonitril gewaschen, und die Waschlösungen wurden mit dem Filtrat vereint, im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt. Die Elution mit 10% (Vol.) Methanol in Dichlormethan ergab die Titelverbindung, die als eine Mischung aus Halbacetalen in Aceton-d₆ bestand. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton-d₆): δ 8,10 (br. s, 1H), 7,69 (br. s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,88 (d, 2H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,50 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 0,88 (t, 3H). m/z (-ESI): 391,5 (M-1)⁻.

Assays zur Ermittlung der biologischen Aktivität

1. Messung der Caspase-Aktivität durch Spaltung eines fluorogenen Substrats

[0098] Ein fluorogenes Derivat des Tetrapeptids, das von Caspase-3 erkannt wird und den P₁- bis P₄-Aminosäuren der PARP-Spaltungsstelle entspricht, Ac-DEVD-AMC (AMC, Amino-4-methylcumarin), wurde wie folgt hergestellt: i) Synthese von N-Ac-Asp(OBn)-Glu(OBn)-Val-CO₂H, ii) Kupplung mit Asp(OBn)-7-Amino-4-methylcumarin, iii) Entfernen von Benzylgruppen.



[0099] Standard-Reaktionsmischungen (300 μl Endvolumen), die Ac-DEVD-AMC und gereinigtes oder rohes Caspase-3-Enzym in 50 mM Hepes/KOH (pH 7,0), 10% (Vol./Vol.) Glycerin, 0,1% (Gew./Vol.) CHAPS, 2 mM EDTA, 5 mM Dithiothreit, enthielten, wurden bei 25°C inkubiert. Reaktionen wurden kontinuierlich in einem Spektrofluorometer bei einer Anregungswellenlänge von 380 nm und einer Emissionswellenlänge von 460 nm überwacht.

2. Zelltoderfassung durch ELISA (Whole Cell Assay)

[0100] Photometrischer Immunoassay zur qualitativen und quantitativen In-vitro-Bestimmung zytoplasmatischer Histon-assozierter DNA-Fragmente (Mono- und Oligonukleosome) nach dem induzierten Zelltod. Dieser Assay wurde mit dem im Handel erhältlichen Kit von Boehringer Mannheim, Kat. Nr. 1 920 685 durchgeführt.

3. In-vivo-Myokardischämie und -reperfusionsverletzung bei Ratten

[0101] Männliche Sprague-Dawley-Ratten (300–400 g) ließ man über Nacht fasten und wurden dann durch intraperitoneale Verabreichung von Natriumpentobarbital (65 mg/kg) betäubt. Um die Herzfrequenz und den Aortendruck zu überwachen, wurde die linke Halsschlagader isoliert und eine Kanüle in das Gefäß eingesetzt. Die Aortenkanüle wurde mit einem Druckwandler gekoppelt, der mit einem physiologischen Aufzeichnungsgerät verbunden wurde. Die linke Drosselvene wurde isoliert und zur Verabreichung einer Caspase-Inhibitor-Verbindung oder eines Vehikels (2% Dimethylsulfoxid in 0,9% NaCl) mit einer Kanüle versehen. Eine linke Thorakotomie wurde in dem über dem Herzen liegenden Bereich durchgeführt und das Perikard geöffnet. Der Ursprung der linken Koronararterie wurde sichtbar gemacht und eine 4,0-Sutur unter der Arterie etwa 2–3 mm von ihrem Ursprung entfernt gezogen. Die Enden der Sutur wurden durch ein kurzes Stück eines Schlauchs mit einem Innendurchmesser von 2 mm geführt, und durch Erzeugen einer Spannung auf der Sutur, so dass der Schlauch die Arterie zusammendrückt, wurde eine Koronararterienokklusion erzeugt. Nachdem die Sutur bzw. der Okkluder erstmalig gesetzt wurde, wurde die Thorakotomie mit einer kleinen Klammer verschlossen und nur geöffnet, um eine Okklusion und Reperfusion der Arterie zu bewirken. Ein Lead-II-Elektrokardiograph(ECG)-Signal wurde erhalten, indem subdermale Platinelektroden eingeführt und eine kontinuierliche Überwachung durchgeführt wurde. Nach einer Grundlinienperiode von 20–30 Minuten wurde die linke Koronararterie 45 Minuten okkludiert. Die Reperfusionsperiode betrug 3 Stunden. Der Caspase-Inhibitor oder das Vehikel wurde als ein erster Bolus 5 Minuten vor Beginn der Ischämie verabreicht, und ein zweiter Bolus wurde erneut zu Beginn der Reperfusion verabreicht. Zusätzlich wurde unmittelbar nach der ersten Bolusdosis mit einer Infusion begonnen. Die Kontrolltiere erhielten ausschließlich Vehikel in gleichen Volumen wie die mit Caspase-Inhibitor behandelten Tiere. Am Ende der Reperfusion wurden die Tiere eingeschläfert und die Infarktgröße durch ein Doppelanfärbeverfahren (1,5% Gew./Vol. Triphenyltetrazoliumchlorid, um das Infarktgewebe abzugrenzen, und 0,25% Gew./Vol. Evans Blau, um den Infarktrisikobereich abzugrenzen) ermittelt. Das Herz wurde anschließend schräg in 4 Scheiben gleicher Dicke geschnitten, und die Infarktgröße und der Infarktbereich durch Planimetrie quantifiziert.

[0102] Durch Anwendung des obigen Verfahrens wird gezeigt, dass die Verabreichung eines Caspase-Inhibitors die Infarktgröße in der Ratte, die 45 Minuten einer regionalen Ischämie und 3 Stunden einer Reperfusion ausgesetzt wurde, verringert.

4. In-vivo-Okklusion der A. cerebri media (MCAO) der Ratte

[0103] Männliche Wistar-Ratten werden mit Isofluran (1,5%–3%) betäubt, wobei eine Gesichtsmaske verwendet wurde, um die rechte mittlere Zerebralarterie (MCA) und die rechte und linke Halsschlagader chirurgisch zu isolieren. Die betäubten Tiere werden dann auf ein wasserummanteltes Heizkissen gelegt, um die normale Körpertemperatur beizubehalten. Um eine ausreichende Hydratisierung während des Versuchs zu gewährleisten, werden den Ratten 10–15 ml/kg steriles 0,9%iges NaCl subkutan nach der Betäubung verabreicht. Die Ratten werden dann auf ihre rechte Seite gelegt und ihre Köpfe bewegungsunfähig gemacht. Ein Einschnitt wird direkt vor dem Ohr angefertigt, der vom unteren Ende des Ohrs etwa 1,5 cm nach unten reicht. Die Haut wird zurückgezogen und die Speicheldrüse von umgebendem Gewebe befreit. Die Drüse wird heraus und nach unten aus dem chirurgischen Feld heraus gezogen. Der Musculus temporalis wird freigelegt und zurückgezogen. Die über dem Schädel liegende Faszie wird entfernt, wodurch ein sauberer Bereich des Schädelns erhalten wird. Der Schädelknochen wird mit einem chirurgischen Bohrer "eingedünnt" (2 mm Grat) und der verbleibende Schädel mit Pinzetten von der Dura weggezogen. Die Dura wird entfernt, wobei die MCA freigelegt wird. Die rechte MCA wird mit einem 1-mm-Microclip okkludiert. Die rechte gemeinsame Halsschlagader wird durch Verwendung einer Sutur permanent okkludiert. Die linke gemeinsame Halsschlagader wird genauso lang wie die MCA okkludiert. Die Ratten erwachen innerhalb von 10 Minuten nach dem Betäubungsende. Den Ratten wird einmal oder zweimal gemäß dem Rat eines Tierarztes eine Schmerzlinderung durch Oxymorphone (0,01 ml/100 g Körpergewicht) verabreicht.

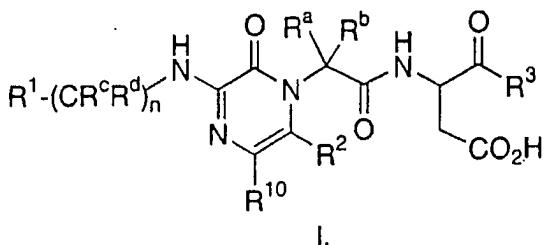
[0104] Nach der chirurgischen Isolierung der MCA wird die MCA 30–120 Minuten okkludiert. Die linke gemeinsame Halsschlagader wird genauso lang wie die MCA okkludiert. Bei diesen Versuchen werden die Verbindungen durch verschiedene Wege (icv, iv oder ip) als ein Bolus und/oder als Dauerinfusion vor oder nach der Okklusion.

klusion verabreicht. Sowohl die MCA als auch die linke gemeinsame Halsschlagader werden dann reperfundierte. Den Tieren wird dann prophylaktisch eine Analgesie verabreicht, und sie werden zurück in ihre einzelnen Käfige gesetzt. Am Ende der Reperfusion werden die Tiere eingeschläfert und die Gehirne in 2-mm-Scheiben geschnitten und mit 1,5% Gew./Vol. Triphenyltetrazoliumchlorid eingefärbt. Die Infarktgröße im Gehirn wird durch ein im Handel erhältliches Imaging-System ermittelt.

[0105] Durch Anwendung des obigen Verfahrens wird gezeigt, dass die Verabreichung eines Caspase-3-Inhibitors die Infarktgröße in den Kortex-Bereichen des Rattenhirns verringert, wenn die Tiere einer 30- bis 90-minütigen Ischämie und einer 24-stündigen Reperfusion unterworfen werden.

Patentansprüche

1. Eine Verbindung, dargestellt durch Formel I:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ein pharmazeutisch annehmbarer Ester, ein pharmazeutisch annehmbares N-Oxid oder ein pharmazeutisch annehmbares Hydrat davon, wobei:

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

OH , C_{1-6} -Alkyl, HET, Aryl, C_{1-6} -Alkoxy, NH_2 , NHC_{1-6} -Alkyl, $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl) $_2$, C_{1-6} -Alkyl-C(O), C_{1-6} -Alkyl-S(O) $_y$, Aryl-S(O) $_y$, HET-S(O) $_y$, wobei y 0, 1 oder 2 ist, Aryl-C(O) und HET-C(O),

wobei das Alkyl und die Alkylteile davon gegebenenfalls substituiert sind mit 1-2 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Aryl 1 , HET, Halogen, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2H , CF_3 und C_{1-4} -Acyl,

Aryl ein C_{6-14} -aromatisches 1-3-Ring-System, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus OH, C_{1-6} -Alkyl, OC_{1-6} -Alkyl, Aryl 1 , HET, Halogen, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 , CO_2H und C_{1-4} -Acyl, bedeutet,

Aryl 1 ein C_{6-14} -gliedriges aromatisches Ringsystem mit 1-3 Ringen und gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, HET, Halogen, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2H und C_{1-4} -Acyl, bedeutet,

HET ein 5- bis 15gliedriges aromatisches, teilaromatisches oder nichtaromatisches Ringsystem bedeutet, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, CF_3 und C_{1-4} -Acyl,

R^a und R^b unabhängig ein Element bedeuten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: H, Aryl, C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch 1-3 Halogene, OR^4 , SR^4 und C_{5-7} -Cycloalkyl, gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR^5 , enthaltend,

oder, alternativ, R^a und R^b zusammengefasst sind und einen nichtaromatischen carbocyclischen 4-7gliedrigen Ring bedeuten, der gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR^5 , enthält,

R^4 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, C_{1-5} -Alkyl, Aryl und Aryl-C $_{1-4}$ -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Halogen und C_{1-4} -Alkyl,

R^5 H, C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Acyl ist,

R^c und R^d jeweils unabhängig ein Element bedeuten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: H, C_{1-6} -Alkyl und Aryl, oder, alternativ, R^c und R^d zusammengefasst sind und einen nichtaromatischen carbocyclischen Ring aus 3-7 Gliedern bedeuten, der gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR^5 , enthält, n eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 6 ist,

R^2 H, Halogen oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet,

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl, HET, C_{1-6} -Alkyl-SR 6 , C_{1-6} -Alkyl-OR 6 , C_{1-6} -Alkyl-OC(O)R 7 oder C_{1-6} -Alkyl-NR 8 R 9 bedeutet,

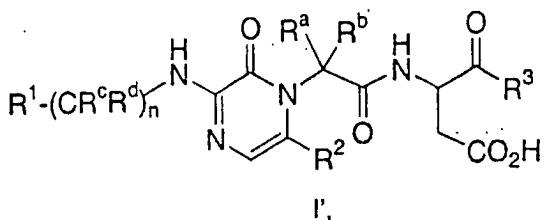
R^6 C_{1-6} -Alkyl, Aryl, HET oder Aryl-C $_{1-6}$ -alkyl bedeutet, wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Halogen, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2H , CF_3 und C_{1-4} -Acyl,

R^7 C_{1-6} -Alkyl, Aryl oder HET bedeutet,

R^8 und R^9 unabhängig H, C_{1-10} -Alkyl, Aryl, HET, C_{1-6} -Alkyl-N(C_{1-6} -alkyl) $_{0-2}$, Aryl-C $_{1-6}$ -alkyl, C_{1-6} -Alkyl-OH oder C_{1-6} -Alkyl-OC $_{1-6}$ -alkyl bedeuten, oder R^8 und R^9 mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengefasst sind und ein 3-10gliedriges Ringsystem bedeuten, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S, N, enthält und gegebenenfalls mit 1-2 Oxo-Gruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, HET, CO_2R^c und $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$, substituiert ist,

wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl und Aryl¹, und R¹⁰H, C₁₋₂₀-Alkyl, Aryl oder HET bedeutet, wobei Aryl und HET wie zuvor beschrieben sind.

2. Eine Verbindung, dargestellt durch Formel I':



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ein pharmazeutisch annehmbarer Ester, ein pharmazeutisch annehmbares N-Oxid oder ein pharmazeutisch annehmbares Hydrat davon, wobei:

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

OH, C₁₋₆-Alkyl, HET, Aryl, C₁₋₆-Alkoxy, NH₂, NHC₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, C₁₋₆-Alkyl-C(O), C₁₋₆-Alkyl-S(O)_y, Aryl-S(O)_y, HET-S(O)_y, wobei y 0, 1 oder 2 ist, Aryl-C(O) und HET-C(O),

wobei das Alkyl und die Alkylteile davon gegebenenfalls substituiert sind mit 1-2 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl,

Aryl ein C₆₋₁₄-aromaticsches 1-3-Ring-System, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus OH, C₁₋₆-Alkyl, OC₁₋₆-Alkyl, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CF₃, CO₂H und C₁₋₄-Acyl, bedeutet,

Aryl¹ ein C₆₋₁₄-gliedriges aromatisches Ringsystem mit 1-3 Ringen und gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H und C₁₋₄-Acyl, bedeutet,

HET ein 5- bis 15gliedriges aromatisches, teilaromatisches oder nichtaromatisches Ringsystem bedeutet, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃ und C₁₋₄-Acyl,

R^a und R^b unabhängig ein Element bedeuten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: H, Aryl, C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch 1-3 Halogene, OR⁴, SR⁴ und C₅₋₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthaltend,

oder, alternativ, R^a und R^b zusammengefasst sind und einen nichtaromatischen carbocyclischen 4-7gliedrigen Ring bedeuten, der gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthält,

R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl und Aryl-C₁₋₄-alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Halogen und C₁₋₄-Alkyl,

R⁵H oder C₁₋₄-Alkyl ist,

R^c und R^d jeweils unabhängig ein Element bedeuten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: H, C₁₋₆-Alkyl und Aryl, oder, alternativ, R^c und R^d zusammengefasst sind und einen nichtaromatischen carbocyclischen Ring aus 3-7 Gliedern bedeuten, der gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthält, n eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 6 ist,

R²H, Halogen oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet,

R³H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-SR⁶, C₁₋₆-Alkyl-OR⁶, C₁₋₆-Alkyl-OC(O)R⁷ oder C₁₋₆-Alkyl-NR⁸R⁹ bedeutet,

R⁶C₁₋₆-Alkyl, Aryl, HET oder Aryl-C₁₋₆-alkyl bedeutet, wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Halogen, NN₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl,

R⁷C₁₋₈-Alkyl, Aryl oder HET bedeutet,

R⁸ und R⁹ unabhängig H, C₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-alkyl)₀₋₂, Aryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl-OH oder C₁₋₆-Alkyl-OC₁₋₆-alkyl bedeuten, oder R⁸ und R⁹ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengefasst sind und ein 3-10gliedriges Ringsystem bedeuten, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S, N, enthält und gegebenenfalls mit 1-2 Oxo-Gruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, HET, CO₂R^c und C(O)N(R^c)₂, substituiert ist,

wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl und Aryl¹.

3. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R¹ HET oder Aryl bedeutet,

wobei das HET einen 5- bis 15gliedrigen aromatischen, teilaromatischen oder nichtaromatischen Ring oder ein 5- bis 15gliedriges aromatisches, teilaromatisches oder nichtaromatisches Ringsystem, der/das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Oxo, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Acyl, bedeutet und das Aryl ausgewählt ist aus Phenyl und Naphthyl und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-3 Elementen, aus-

gewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H und C₁₋₄-Acyl.

4. Eine Verbindung gemäß Anspruch 3, wobei R¹ HET bedeutet, gegebenenfalls substituiert mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Oxo, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Acyl.

5. Eine Verbindung gemäß Anspruch 4, wobei R¹ HET bedeutet, substituiert mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Oxo, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Acyl.

6. Eine Verbindung gemäß Anspruch 5, wobei R¹ HET bedeutet, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrrolyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Oxathiazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, 1,2,3- und 1,2,4-Triazolyl, 1,2,4- und 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,2,4- und 1,2,5-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Isoxazolyl, Thienyl, Azepinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy.

7. Eine Verbindung gemäß Anspruch 3, wobei R¹ Aryl bedeutet, wobei das Aryl Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H und C₁₋₄-Acyl.

8. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R^c und R^d H bedeuten und n eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 3 ist.

9. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R^a und R^b unabhängig H oder C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, OR⁴, SR⁴ oder C₅₋₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthaltend, bedeuten.

10. Eine Verbindung gemäß Anspruch 9, wobei einer der Reste R^a und R^b H bedeutet und der andere C₁₋₆-Alkyl bedeutet.

11. Eine Verbindung gemäß Anspruch 10, wobei einer der Reste R^a und R^b H bedeutet und der andere Ethyl bedeutet.

12. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R² H oder Halogen bedeutet.

13. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei:

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SR⁶ und C₁₋₆-Alkyl-NR⁸R⁹, R⁶ C₁₋₆-Alkyl, Aryl, HET oder Aryl-C₁₋₆-alkyl bedeutet, wobei das Alkyl, Aryl und die Alkylgruppe und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, und wobei das HET gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, und R⁸ und R⁹ unabhängig H, C₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-alkyl)₀₋₂, Aryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl-OH oder C₁₋₆-Alkyl-OC₁₋₆-alkyl bedeuten oder R⁸ und R⁹ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengefasst sind und ein 3-10gliedriges Ringsystem bedeuten, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S, N, enthält und gegebenenfalls mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, HET, CO₂R^c und C(O)N(R^c)₂, substituiert ist,

wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl und Aryl¹.

14. Eine Verbindung gemäß Anspruch 13, wobei:

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SR⁶ und C₁₋₆-Alkyl-NR⁸R⁹, R⁶ Aryl, HET oder Aryl-C₁₋₆-alkyl bedeutet, wobei das Alkyl, Aryl und die Alkylgruppe und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, und wobei das HET gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen und C₁₋₄-Alkyl, und

R⁸ und R⁹ unabhängig H, C₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-alkyl)₀₋₂, Aryl-C₁₋₆-alkyl oder C₁₋₆-Alkyl-OC₁₋₆-alkyl bedeuten oder R⁸ und R⁹ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengefasst sind und ein 3-10gliedriges Ringsystem bedeuten, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S, N, enthält und gegebenenfalls mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, HET, CO₂R^c und C(O)N(R^c)₂, substituiert ist,

wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl und Aryl¹.

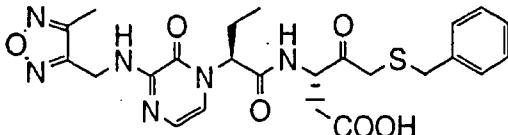
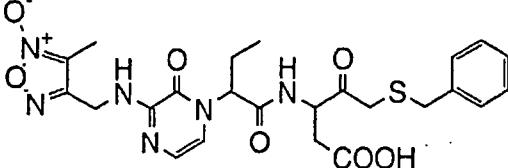
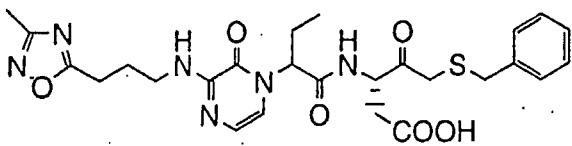
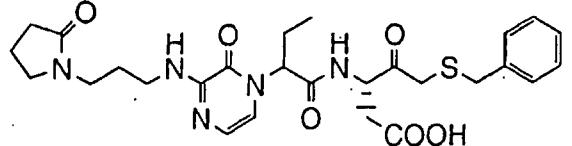
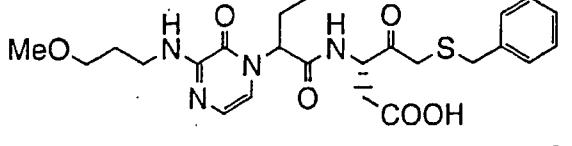
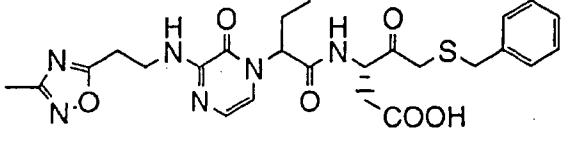
15. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei:

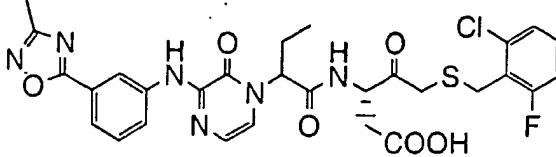
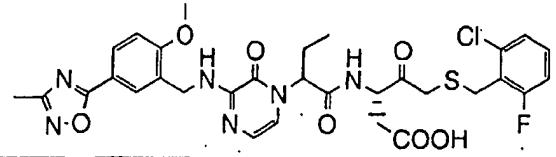
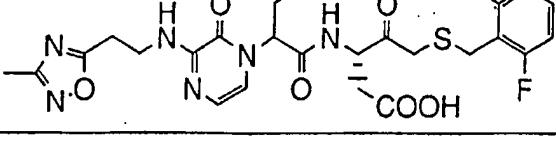
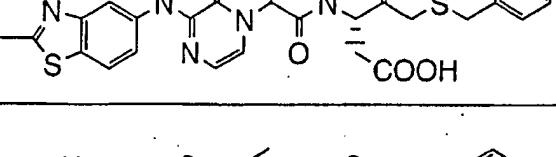
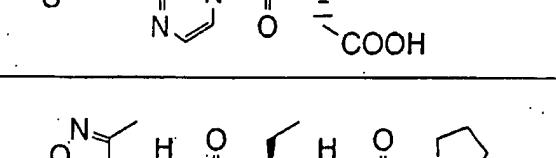
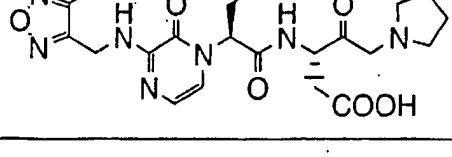
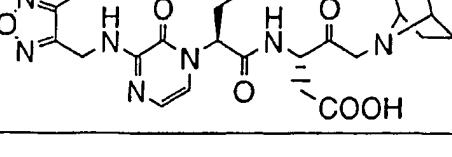
R¹ HET oder Aryl bedeutet, wobei das HET einen 5- bis 15gliedrigen aromatischen, teilaromatischen oder nichtaromatischen Ring oder ein 5- bis 15gliedriges aromatisches, teilaromatisches oder nichtaromatisches Ringsystem, der/das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Gruppen, ausgewählt aus Oxo, Halogen, C₁₋₄-Alkyl-C₁₋₄-akoxy und C₁₋₄-Acyl, bedeutet und das Aryl ausgewählt ist aus Phenyl und Naphthyl und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Aryl¹, HET, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H und C₁₋₄-Acyl, R^c und R^d H bedeuten und n eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 3 ist, R^a und R^b unabhängig H oder C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, OR⁴, SR⁴ oder C₁₋₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR⁵, enthaltend, bedeuten, R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SR⁶ und C₁₋₆-Alkyl-NR⁸R⁹, R⁶ C₁₋₆-Alkyl, Aryl, HET oder Aryl-C₁₋₆-alkyl bedeutet, wobei das Alkyl, Aryl und die Alkylgruppe und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Elementen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: OH, Halogen, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CO₂H, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, und wobei das HET gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃ und C₁₋₄-Acyl, und R⁸ und R⁹ unabhängig H, C₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, HET, C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-alkyl)₀₋₂, Aryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl-OH oder C₁₋₆-Alkyl-OC₁₋₆-alkyl bedeuten oder R⁸ und R⁹ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengefasst sind und ein 3-10gliedriges Ringsystem bedeuten, das 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S, N, enthält und gegebenenfalls mit 1-2 Oxogruppen und 1-3 Gruppen, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, HET, CO₂R^c und C(O)N(R^c)₂, substituiert ist, wobei das Alkyl und die Alkylteile gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl und Aryl¹. Innerhalb dieser Unterklasse sind alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert.

16. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei n 1–6 bedeutet.

17. Eine Verbindung nach Anspruch 1 gemäß Tabelle 1:

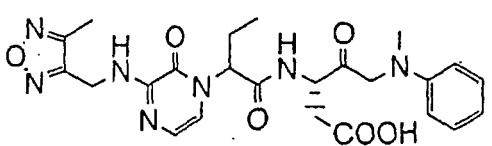
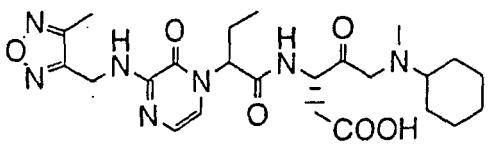
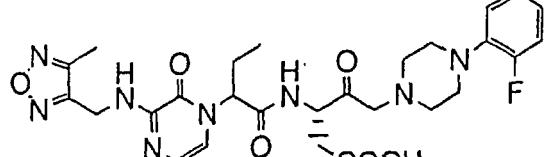
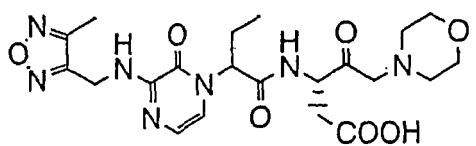
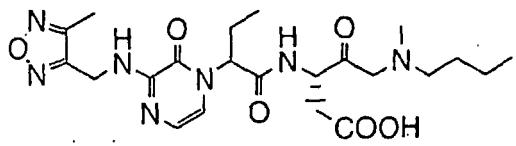
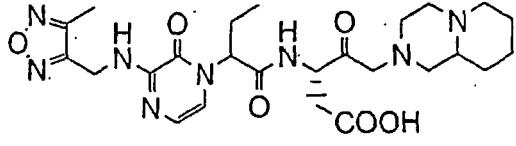
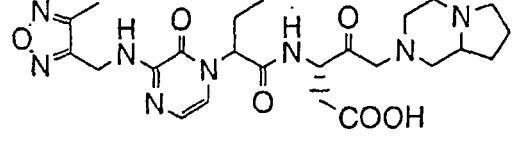
Tabelle 1

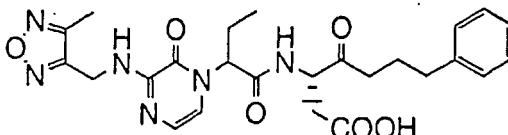
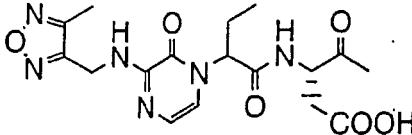
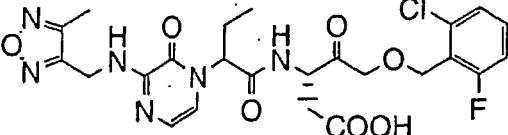
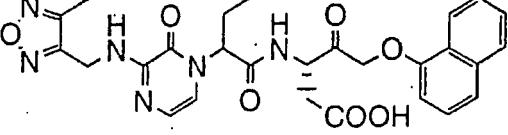
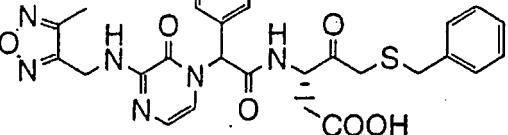
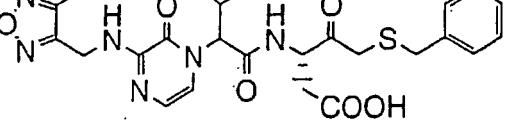
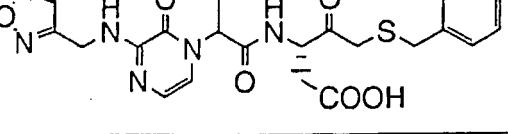
Verbindung Nummer	
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

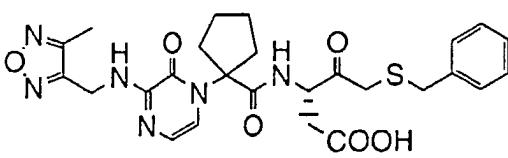
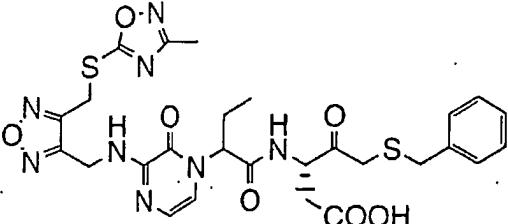
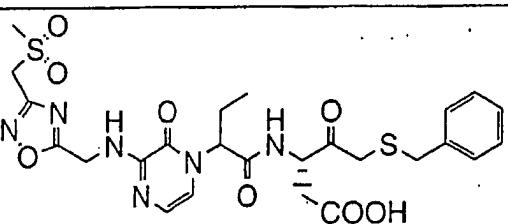
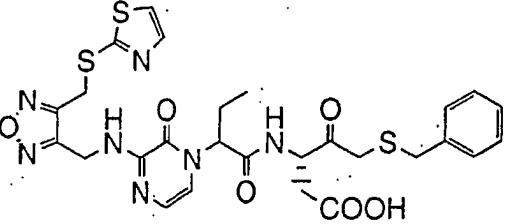
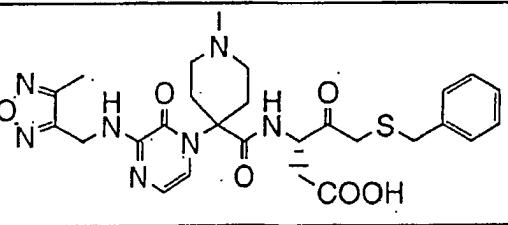
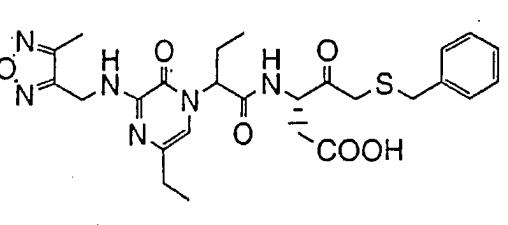
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

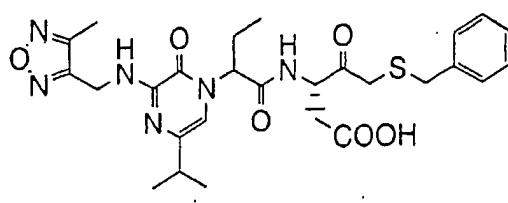
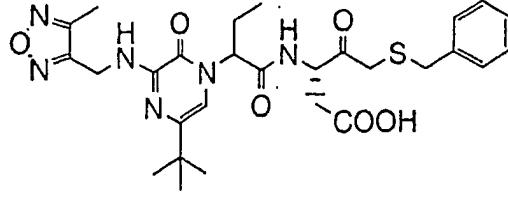
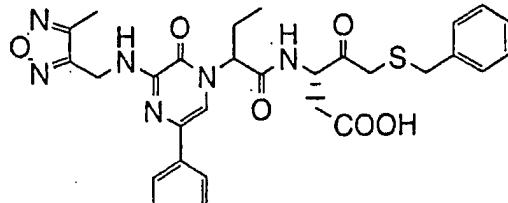
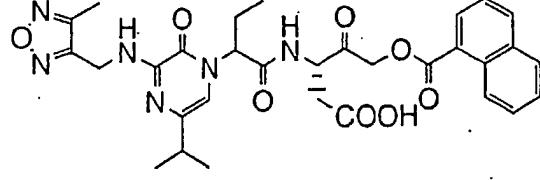
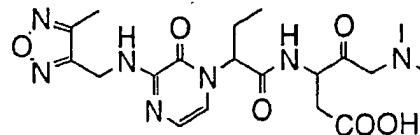
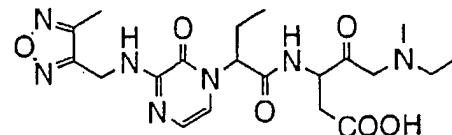
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

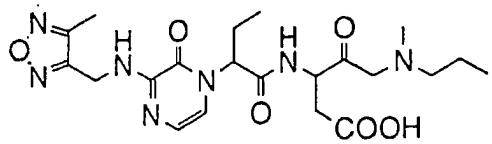
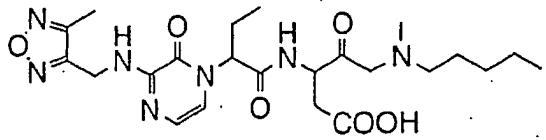
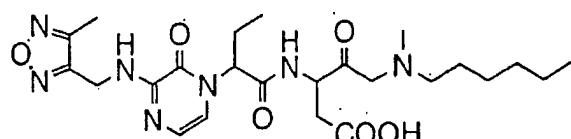
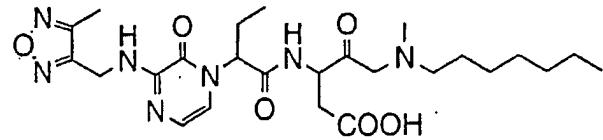
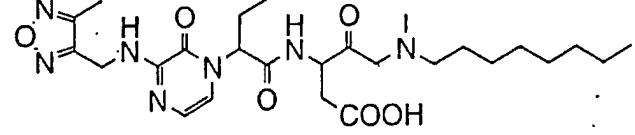
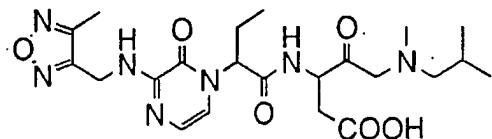
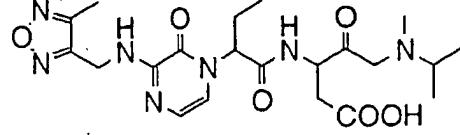
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

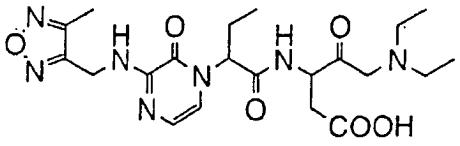
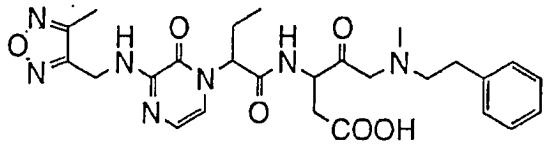
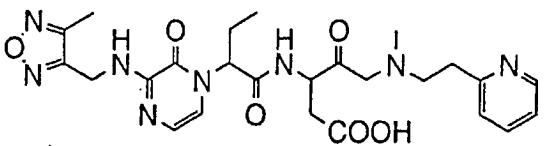
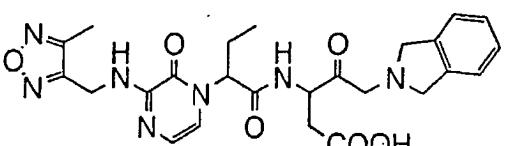
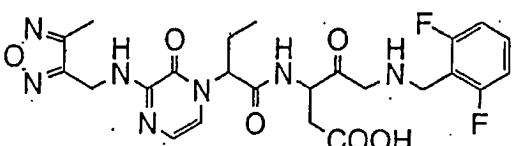
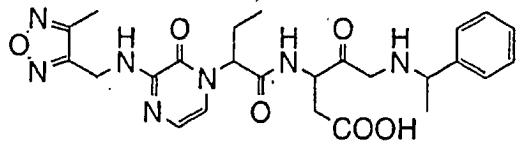
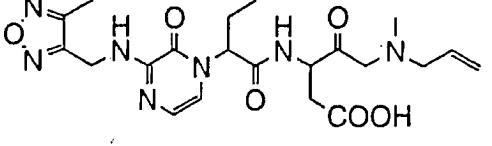
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

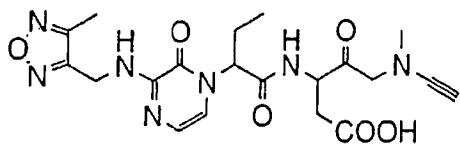
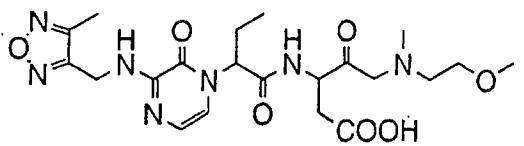
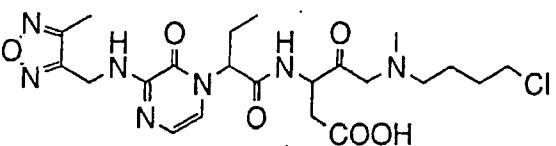
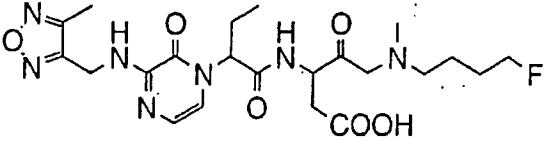
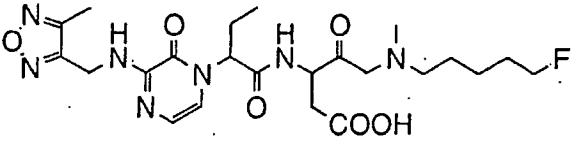
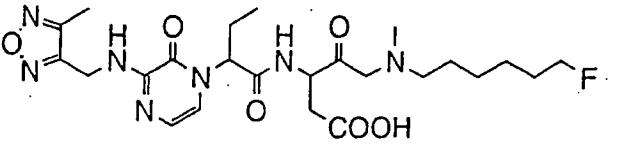
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

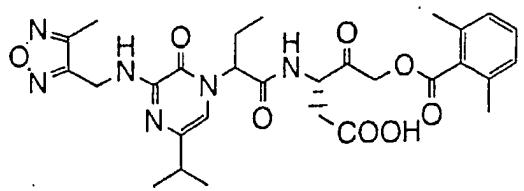
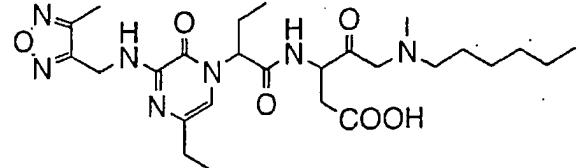
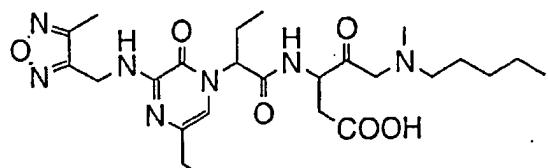
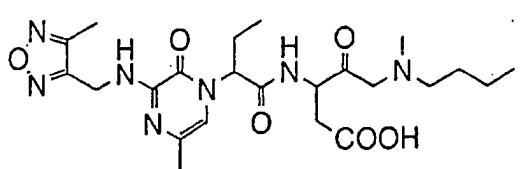
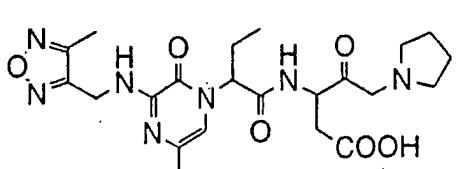
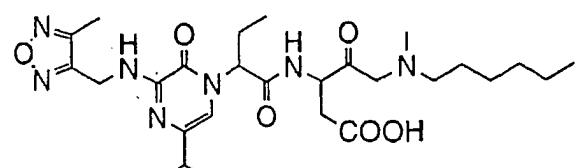
56	
57	
58	
59	
60	
61	

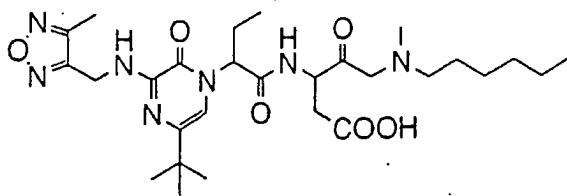
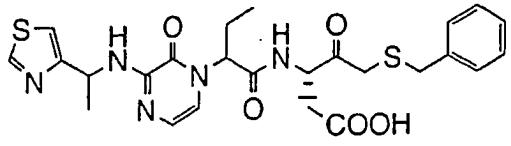
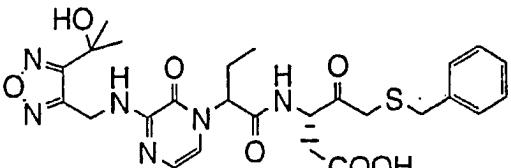
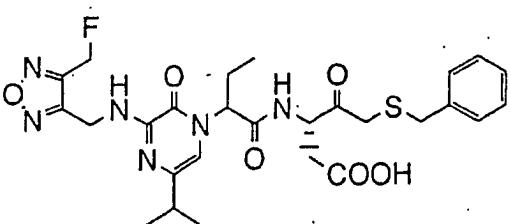
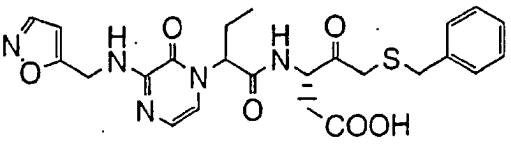
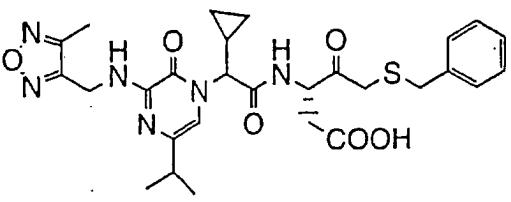
62	
63	
64	
65	
66	
67	

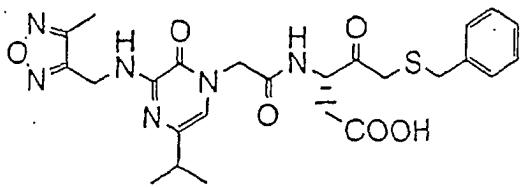
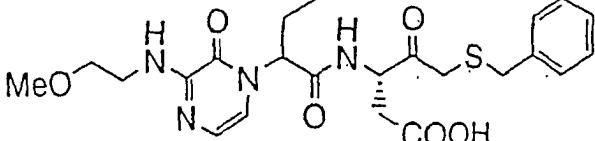
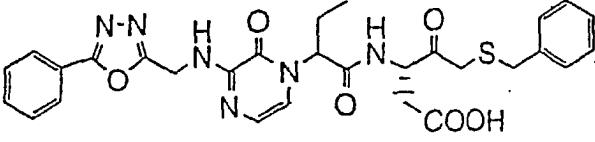
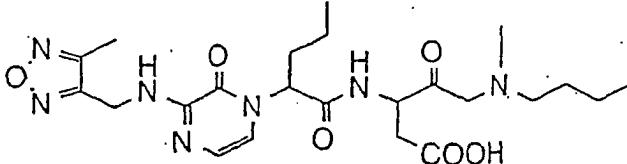
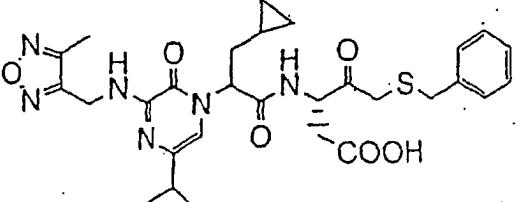
68	
69	
70	
71	
72	
73	
75	

76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

83	
84	
85	
86	
87	
88	

89	
90	
91	
92	
93	
94	

95	
96	
97	
98	
99	
100	

101	
102	
103	
104	
105	

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Hydrat, N-Oxid oder ein pharmazeutisch annehmbarer Ester davon.

18. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 17 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Hydrat, N-Oxid oder einen pharmazeutisch annehmbaren Ester davon in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

19. Eine Verbindung der Formel I, wie sie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 17 definiert ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ein pharmazeutisch annehmbarer Ester, ein pharmazeutisch annehmbares N-Oxid oder ein pharmazeutisch annehmbares Hydrat davon zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention einer Caspase-3-vermittelten Erkrankung oder eines Caspase-3-vermittelten Zustandes bei einem Säugerpatienten.

20. Die Verwendung einer Verbindung der Formel I, wie sie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 17 definiert ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Esters, N-Oxids oder Hydrats davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention einer Caspase-3-vermittelten Erkrankung oder eines Caspase-3-vermittelten Zustandes bei einem Säugerpatienten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen