



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 28 783 T2** 2006.01.12

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 983 267 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 28 783.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/04299**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 911 480.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/039329**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.03.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **11.09.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.03.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.01.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 413/12** (2006.01)

C07D 265/30 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

H04N 7/088 (2006.01)

C07D 213/42 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

39795 P **04.03.1997** **US**

(73) Patentinhaber:

Pharmacia Corp., St. Louis, Mo., US

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**HEINTZ, M., Robert, Ballwin, US; GETMAN, P.,
Daniel, Chesterfield, US; McDONALD, J., Joseph,
Ballwin, US; DeCRESCENZO, A., Gary, St. Charles,
US; HOWARD, C., Susan, Fenton, US; ABBAS,
Zaheer, S., St. Louis, US**

(54) Bezeichnung: **HYDROXAMSÄURE-SULFONAMID-DERIVATE MIT AMIDIERTEM AROMATISCHEN RING**

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

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

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die Erfindung betrifft Proteinase (Protease)-Inhibitoren, und insbesondere amidoaromatische Ringsulfonamidhydroxamsäureverbindungen, die inter alia Aktivität als Inhibitoren für Matrix-Metallproteinasen zeigen, Zusammensetzungen aus Proteinase-Inhibitoren, Zwischenprodukte für die Synthesen von Proteinase-Inhibitoren, Verfahren für die Herstellung von Proteinase-Inhibitoren und die Verwendung dieser Inhibitoren für die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen zur Behandlung pathologischer Zustände, die mit einer pathologischen Matrix-Metallproteinase-Aktivität assoziiert sind.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Bindegewebe, extrazelluläre Matrixbestandteile und Fundamentmembranen sind erforderliche Komponenten von allen Säugetieren. Diese Komponenten sind die biologischen Materialien, die biologischen Systemen, einschließlich Menschen und anderen Säugetieren, Steifheit, Differenzierung, Bindung und in einigen Fällen Elastizität verleihen. Bindegewebskomponenten umfassen beispielsweise Kollagen, Elastin, Proteoglykane, Fibronectin und Laminin. Diese biochemischen Materialien sind Strukturkomponenten, wie von der Haut, den Knochen, den Zähnen, den Sehnen, den Knorpeln, Fundamentmembran, Blutgefäßen, Cornea und der Glaskörperflüssigkeit.

[0003] Bei normalen Bedingungen werden Bindegewebserneuerungs- und/oder -reparaturprozesse kontrolliert und sind im Gleichgewicht. Der Verlust dieses Gleichgewichts, aus welchen Gründen auch immer, führt zu einer Reihe von Krankheitszuständen. Die Inhibierung der Enzyme, die für den Verlust des Gleichgewichts verantwortlich sind, ergibt einen Kontrollmechanismus für diese Gewebezersetzung und daher eine Behandlung für diese Krankheiten. Der Abbau von Bindegewebe oder Bindegewebskomponenten erfolgt durch die Einwirkung von Proteinaseenzymen, die von den vorhandenen Gewebezellen freigesetzt werden und/oder in Entzündungs- oder Tumorzellen eindringen. Eine Hauptklasse von Enzymen, die bei dieser Funktion involviert sind, sind Zink-Metalloproteinasen (Metalloproteasen).

[0004] Die Metalloproteaseenzyme werden in Klassen eingeteilt, wobei einige Glieder verschiedene Namen in allgemeiner Verwendung besitzen. Beispiele sind: Kollagenase I (MMP-1, Fibroblastenkollagenase; EC 3.4.24.3); Kollagenase II (MMP-8, neutrophile Kollagenase; EC 3.4.24.34), Kollagenase III (MMP-13), Stromelysin 1 (MMP-3; EC 3.4.24.17), Stromelysin 2 (MMP-10; EC 3.4.24.22), Proteoglycanase, Matrilysin (MMP-7), Gelatinase A (MMP-2, 72kDa-Gelatinase, Basalmembran-Kollagenase; EC 3.4.24.24), Gelatinase B (MMP-9, 92kDa-Gelatinase; EC 3.4.24.35), Stromelysin 3 (MMP-11), Metalloelastase (MMP-12, HME, humane Makrophagenelastase) und Membran MMP (MMP-14). MMP ist eine Abkürzung oder ein Akronym, repräsentierend den Ausdruck Matrix-Metalloprotease, wobei die beigefügten Zahlen die Differenzierung zwischen spezifischen Gliedern der MMP-Gruppe ergeben.

[0005] Der unkontrollierte Abbau von Bindegewebe durch Metalloproteasen ist ein Merkmal von vielen pathologischen Zuständen. Beispiele umfassen rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, septische Arthritis, corneale, epidermale oder gastrische Ulcerbildung, Tumormetastasen, Invasion oder Angiogenese, periodontale Krankheiten, Proteinuria, Alzheimer-Krankheit, Koronarthrombose und Knochenkrankheiten. Fehlerhafte Verletzungsreparaturverfahren treten ebenfalls auf. Dies kann eine ungenügende Wundheilung ergeben, was zur schlechten Reparatur, Adhäsion und Narbenbildung führt. Diese späteren Defekte können zu Verunstaltungen und/oder permanenten Behinderungen führen, wie nach-chirurgischen Adhäsionen.

[0006] Matrix-Metalloproteasen sind ebenfalls bei der Biosynthese des Tumornekrosefaktors (TNF) involviert, und die Inhibierung der Bildung oder der Wirkung von TNF und verwandter Verbindung ist ein wichtiger klinischer Krankheitsbehandlungsmechanismus. TNF- α beispielsweise ist ein Cytokin, das, wie man derzeit annimmt, zu Beginn als 28 kD-Zellassoziertes Molekül gebildet wird. Es wird dann als aktive 17 kD-Form freigesetzt, die eine große Zahl von nachteiligen Wirkungen in vitro und in vivo vermittelt. Beispielsweise kann TNF die Wirkungen der Entzündung der rheumatoiden Arthritis, der Autoimmunkrankheit, der Multiplen Sklerose, der Transplantatabstoßung, der Fibro-Krankheit, von Krebs, infektiöser Krankheit, Malaria, mycobakterieller Infektion, Meningitis, Fieber, Psoriasis, kardiovaskularer/pulmonaler Wirkungen, wie postischämischer Reperfusionverletzung, kongestivem Herzversagen, Blutungen, Koagulation, hyperoxischer alveolarer Verletzung, Bestrahlungsschaden und akuten Phasenantworten, wie sie mit Infektionen und Sepsis und während des Schocks, wie dem septischen Schock und dem hämodynamischen Schock, einhergehen, verursachen und/oder beitragen. Die chronische Freisetzung von aktivem TNF kann Kachexie und Anorexie verursachen.

TNF kann letal sein.

[0007] TNF- α -Konvertase ist eine Metalloproteinase, involviert bei der Bildung von aktivem TNF- α . Die Inhibierung von TNF- α -Konvertase inhibiert die Bildung von aktivem TNF- α . Verbindungen, die beide MMP-Aktivitäten inhibieren, wurden in den internationalen WIPO-Publikationen Nrn. WO 94/24140, WO 94/02466 und WO 97/20824 beschrieben. Es besteht ein Bedarf für wirksame MMP und TNF- α -Konvertase-Inhibierungsmittel. Es wurde gezeigt, dass Verbindungen, die MMPs, wie Kollagenase, Stromelysin und Gelatinase, inhibieren, die Freisetzung von TNF inhibieren (Gearing et al. *Nature* 376, 555-557 (1994), McGeehan et al., *Nature* 376, 558-561 (1994)).

[0008] MMPs sind bei anderen biochemischen Verfahren in Säugetieren ebenfalls involviert. Eingeschlossen ist die Kontrolle der Ovulation, der post-partum Uterininvolution, möglicherweise die Implantation, die Spaltung von APP (β -Amyloid-Vorstufenprotein) zu dem Amyloidplaque und die Inaktivierung des α_1 -Protease-Inhibitors (α_1 -PI). Die Inhibitoren dieser Metalloproteasen erlauben die Kontrolle der Fertilität und die Behandlung oder Prophylaxe der Alzheimer-Krankheit. Zusätzlich unterstützt die Zugabe die Erhöhung und die Erhaltung der Gehalte an endogenen oder verabreichten Serinprotease-Inhibitor-Arzneimittel oder Biochemikalien, wie α_1 -PI, die Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, wie Emphysem, pulmonaren Krankheiten, inflammatorischen Krankheiten und Krankheiten des Alterns, wie der Verlust der Haut, der Organdehnung und der Resiliens.

[0009] Die Inhibierung ausgewählter MMPs kann ebenfalls in anderen Fällen wünschenswert sein. Die Behandlung von Krebs und/oder Inhibierung von Metastasen und/oder die Inhibierung von der Angiogenese sind Beispiele für die Möglichkeiten der Behandlung von Krankheiten, bei denen die selektive Inhibierung von Stromelysin (MMP-3), Gelatinase (MMP-2) oder Kollagenase III (MMP-13), die die relativ wichtigsten Enzyme sind für die Inhibierung, insbesondere verglichen mit Kollagenase I (MMP-1). Ein Arzneimittel, das Kollagenase I nicht inhibiert, kann ein überlegenes therapeutisches Profil besitzen. Osteoarthritis, eine weitere vorherrschende Krankheit, bei der angenommen wird, dass die Knorpelzersetzung in entzündeten Gelenken mindestens teilweise durch MMP-13, freigesetzt von Zellen, wie stimulierten Chondrozyten, verursacht wird, kann am besten durch Verabreichung von Arzneimitteln behandelt werden, wobei eine von diesen Wirkungsarten die Inhibierung von MMP-13 ist. Vergleiche beispielsweise Mitchell et al., *J. Clin. Invest.*, 97:761-768 (1996), und Reboul et al., *J. Clin. Invest.*, 97:2011-2019 (1996).

[0010] Inhibitoren für Metalloproteasen sind bekannt. Beispiele umfassen natürliche Biochemikalien, wie den Gewebe-Inhibitor von Metalloproteinase (TIMP), α_2 -Makroglobulin und ihre Analogen und Derivate. Diese sind Proteinmoleküle mit hohem Molekulargewicht, die inaktive Komplexe mit Metalloproteasen bilden. Eine Zahl kleinerer Peptid-artiger Verbindungen, die Metalloprotease inhibieren, wurden beschrieben. Es wurde gezeigt, dass Mercaptoamidpeptidyl-Derivate ACE-Inhibierung in vitro und in vivo zeigen. Angiotensin-Umwandlungsenzym (ACE) hilft bei der Herstellung von Angiotensin II, einer potenten Pressorsubstanz in Säugetieren, und die Inhibierung dieses Enzyms führt zur Erniedrigung des Blutdrucks.

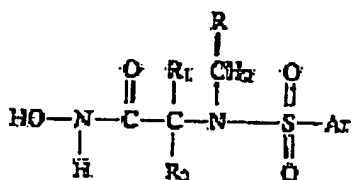
[0011] Thiolgruppen-enthaltendes Amid oder auf Peptidylamid basierende Metalloprotease (MMP)-Inhibitoren sind bekannt, wie es beispielsweise in WO95/12389, WO96/11209 und US 4 595 700 gezeigt wird. Hydroxamatgruppen-enthaltende MMP-Inhibitoren werden in einer Reihe von publizierten Patentanmeldungen beschrieben, wie in WO 95/29892, WO 97/24117 und EP 0 780 386 beschrieben, wo Kohlenstoffgrundgerüstverbindungen beschrieben werden, und in WO 90/05719, WO 93/20047, WO 95/09841 und WO 96/06074, wo Hydroxamate beschrieben werden, die Peptidylgrundgerüste oder peptidomimetische Grundgerüste besitzen, wie in dem Artikel von Schwartz et al., *Progr. Med. Chem.*, 29:271-334 (1992), und solchen von Rasmussen et al., *Pharmacol. Ther.*, 75(1): 69-75 (1997), und Denis et al., *Invest. New Drugs*, 15(3): 175-185 (1997).

[0012] Eine mögliche Schwierigkeit, die mit den bekannten MMP-Inhibitoren assoziiert ist, ist die, dass solche Verbindungen oft gleiche oder ähnliche Inhibitorwirkungen gegenüber jedem der MMP-Enzyme zeigen. Beispielsweise wird berichtet, dass peptidomimetisches Hydroxamat, das als Batimastat bekannt ist, IC_{50} -Werte von etwa 1 bis etwa 20 Nanomolar (nM) gegenüber MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 und MMP-9 zeigt. Es wurde berichtet, dass Marimastat, ein anderes peptidomimetisches Hydroxamat, ein anderer MMP-Inhibitor mit breitem Spektrum ist, einem Enzym-Inhibitorspektrum sehr ähnlich von Batimastat, ausgenommen, dass Marimastat einen IC_{50} -Wert gegenüber MMP-3 von 230 nM zeigt. Rasmussen et al., *Pharmacol. Ther.*, 75(1): 69-75 (1997).

[0013] Die meta-Analyse von Werten von der den I/II-Phasenuntersuchungen unter Verwendung von Marimastat in Patienten mit fortgeschrittenen, schnell progressiven, behandlungsbeständigen Krebsarten mit soli-

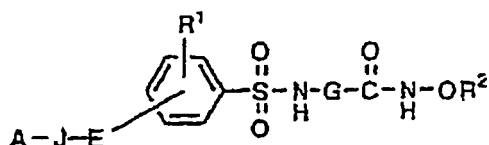
dem Tumor (colorektal, pankreatisch, Ovarien, Prostata), zeigt die Dosis-bezogene Verringerung in dem Ansteigen der Krebs-spezifischen Antigene, die als Surrogatmarker für die biologische Aktivität verwendet wurden. Die häufigste Arzneimittelverwandte Toxizität von Marimastat in diesen klinischen Versuchen war Muskoskelettschmerz und Steifheit, oft beginnend in den kleinen Gelenken der Hände, sich ausbreitend zu den Armen und der Schulter. Eine kurze Dosierungsunterbrechung von 1-3 Wochen, gefolgt von einer Dosisverringern, erlaubte eine kontinuierliche Behandlung. Rasmussen et al., Pharmacol. Ther., 75(1): 69-75 (1997). Es wird angenommen, dass das Fehlen der Spezifität der Inhibitorwirkung unter den MMPs die Verursachung dieser Wirkung sein kann.

[0014] In der US 5 506 242 wird als Verfahren zur Inhibierung der Metalloelastase-Aktivität der Inhibierung des Abbaus von Elastin oder der Behandlung von Makrophagen-Metalloelastase-abhängigen Zuständen in Säugetieren beschrieben, das die Verabreichung einer Verbindung der folgenden Formel



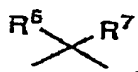
worin Ar carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl bedeutet und R, R₁ und R₂ inter alia Wasserstoff bedeuten, umfasst.

[0015] In der europäischen Patentanmeldung 0 757 984 werden Hydroxamsäure-Derivate der folgenden Formel



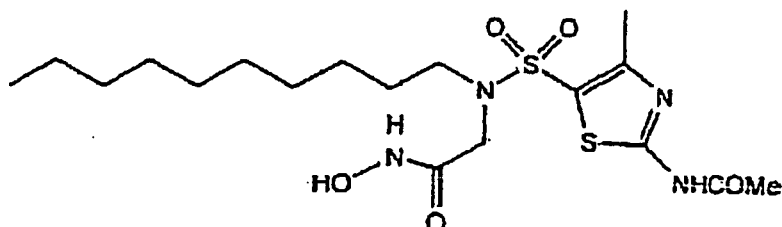
beschrieben,

worin R¹ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet; R² Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, Phenyl, C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Phenyl, bedeutet; E -CONHR³, worin R³ Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, usw., bedeutet, -NR³CO-, -CO-O-, -O-CO-, usw. bedeutet; A Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl-C₃₋₇-cycloalkyl oder Ar bedeutet; J eine Bindung, C₂₋₄-Alkylen, usw., bedeutet; G-(CH₂)_m- bedeutet, wobei m 2, 3 oder 4 bedeutet, oder



worin R⁶ und R⁷ Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, usw., bedeuten; und die nicht-toxischen Salze davon, wobei beschrieben wird, dass diese Derivate nützlich sind für die Inhibierung von Chelatinase.

[0016] In der internationalen Patentanmeldung WO 96/26223 wird eine Reaktionskomponente für die feste Phase für die Synthese von Hydroxamsäure-Derivaten beschrieben, und in diesem Zusammenhang inter alia die folgende Verbindung

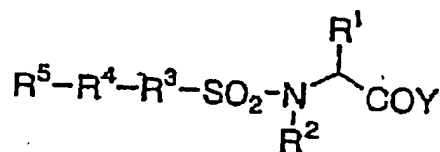


[0017] In der internationalen Patentanmeldung WO 95/35276 werden verschiedene Metalloproteinase-Inhibitoren, einschließlich 2-[Decyl-(2-acetamido-4-methylthiazol-5-sulfonyl)amino]-acetamid und 2-[(Acetamidophenyl-4-sulfonyl)decylamino]-N-hydroxyacetamid, beschrieben.

[0018] J.R. Morphy et al. (Current Medicinal Chemistry, Bd. 2, S. 743-762 (1995)) geben eine allgemeine Übersicht von Matrix-Metalloproteinase-Inhibitoren und führen aus, dass bedingt durch die zunehmende Annahme für die Involvement von Matrix-Metalloproteinasen in einer Vielzahl von Gewebedegenerationsstörungen

gen, wie Arthritis und Krebs, ein beachtliches Interesse in der Entwicklung von Mitteln besteht, die die Wirkung von Matrix-Metalloproteinasen inhibieren.

[0019] In der internationalen Patentanmeldung WO 97/27174, die von dem Stand der Technik gemäß Artikel 54(3) EPC umfasst wird, werden sulfonierte Aminosäure-Derivate der folgenden Formel



mit Metalloproteinase-Inhibitor-Aktivität beschrieben.

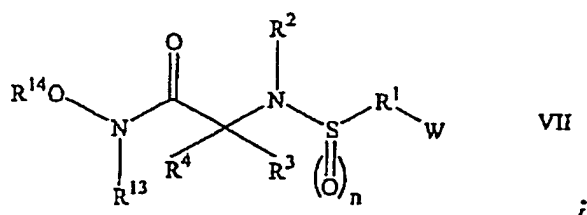
[0020] Im Hinblick auf die Wichtigkeit der Hydroxamat-MMP-Inhibitorverbindungen bei der Behandlung verschiedener Krankheiten und dem Fehlen der Enzymspezifizität, die von zwei der potenteren Arzneimittel, die in klinischen Versuchen sind, gezeigt werden, wäre es ein großer Vorteil, wenn Hydroxamate mit größerer Enzymspezifizität gefunden werden könnten. Dies wäre insbesondere der Fall, wenn die Hydroxamat-Inhibitoren eine begrenzte Inhibierung von MMP-1 zeigten, die relativ allgegenwärtig ist und bis jetzt noch nicht mit irgendeinem pathologischen Zustand assoziiert wurde, während sie eine recht hohe Inhibitoraktivität gegenüber einer oder mehreren MMP-2, MMP-9 oder MMP-13 zeigen, die mit verschiedenen pathologischen Zuständen assoziiert sind. In der folgenden Beschreibung wird eine Familie von Hydroxamat-MMP-Inhibitoren beschrieben, die diese wünschenswerten Aktivitäten zeigen.

Kurze Zusammenfassung der Erfindung

[0021] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, die als Inhibitoren für Matrix-Metalloprotease-Enzymaktivität wirksam sind, die zur Verfügungstellung solcher Zubereitungen, die wirksam sind für die Inhibierung von Metalloproteasen (MMPs), von denen angenommen wird, dass sie bei Krankheiten und Störungen, die einen unkontrollierten Abbau des Bindegewebes involvieren, verantwortlich sind. Beispiele von Krankheiten und Störungen (pathologischen Zuständen) umfassen beispielsweise rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, septische Arthritis, corneale, epidermale oder gastrische Ulcerbildung, Schlangenbisse, Tumormetastasen, Wachstum, Invasion oder Angiogenese, periodontale Krankheit, Proteinuria, Alzheimer-Krankheit, Multiple Sklerose, Koronarthrombose und Knochenkrankheit. Ebenfalls umfasst werden die zur Verfügungstellung von Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen, die zur Verfügungstellung von Verfahren zur Behandlung pathologischer Zustände, assoziiert mit abnormaler Matrix-Metalloprotease-Aktivität. Ein in Betracht gezogenes Verfahren, wirksam für die Behandlung solcher pathologischer Zustände, wirkt durch selektive Inhibierung von Metalloproteasen, assoziiert mit solchen Zuständen, mit minimalen Nebenwirkungen, resultierend durch die Inhibierung anderer Proteasen, deren Aktivität für die normale Körperfunktion notwendig oder wünschenswert ist.

[0022] Die vorliegende Erfindung betrifft daher eine Verbindung der Formel VII oder ein pharmazeutisch annehmbares Säure- oder Basenadditionssalz einer solchen Verbindung der Formel VII, wie auch pharmazeutische Zubereitungen einer Verbindung der Formel VII oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säure- oder Basenadditionssalzes einer Verbindung der Formel VII, und ebenfalls die Verwendung einer Verbindung der Formel VII für die Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von Zuständen, die mit pathologischer Matrix-Metalloprotease-Aktivität assoziiert sind.

[0023] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, worin:
die Verbindung die Formel VII besitzt:



n ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus null, 1 und 2

jedes W unabhängig ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus $-NR^5COR^6$, $-NR^5S(O)_2R^7$, $-NR^5COOR^8$,

$-\text{NR}^5\text{CONR}^8\text{R}^9$ und $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^1 Phenylen bedeutet;

z ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus null, 1 und 2;

für R^2 und R^3 gilt:

R^2 ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Aralkyl, Heteroaralkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl, Hydroxycarbonylalkyl, Arylalkyl, Heteroaroylalkyl, $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, und $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

und R^3 ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Thioalkyl, Heteroaralkyl, Heteroaryl, Alkoxyalkoxyalkyl, Trifluormethylalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Aralkoxycarbonylalkyl, Hydroxycarbonylalkyl, Alkoxyalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Arylthioalkyl, Heteroarylthioalkyl, dem Sulfoxid von irgendeinem Thio-enthaltenden Substituenten, dem Sulfon von irgendeinem der Thio-enthaltenden Substituenten, $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ und $-(\text{CH}_2)_y-\text{W}$, oder

R^2 und R^3 bilden zusammen mit der Atomkette, an die sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen Ring;

jedes x eine ganze Zahl von null bis 6 bedeutet;

jedes y eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet;

R^4 ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$;

für R^5 , R^6 und R^7 gilt:

R^5 ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$; und R^6 ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, Heteroaralkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkylalkyl und $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, worin:

irgendein Aryl- oder Heteroaryl von R^6 gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$, Nitro, Cyano, Hydroxy, Carboxy, Hydroxycarbonylalkyl, $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, Trifluormethyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Thio, Alkylsulfonyl, Carbonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkoxyalkyl, Cycloalkyloxy, Alkylthioalkyl und Alkylthio, oder

R^5 und R^6 zusammen mit der Atomkette, an die sie gebunden sind, ein gegebenenfalls substituiertes 5- oder 7-gliedriges cyclisches Amid oder Imid bilden, oder

R^5 ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$; und R^7 ein R^6 -Substituent ist, oder

R^5 und R^7 zusammen mit der Atomkette, an die sie gebunden sind, ein wahlweise substituiertes 5- bis 7-gliedriges cyclisches Sulfonamid bilden;

für R^8 und R^9 gilt:

R^8 und R^9 werden unabhängig ausgewählt aus den R^6 -Substituenten, oder

R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Ring, gegebenenfalls enthaltend ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel;

für jedes Paar von R^{11} und R^{12} gilt:

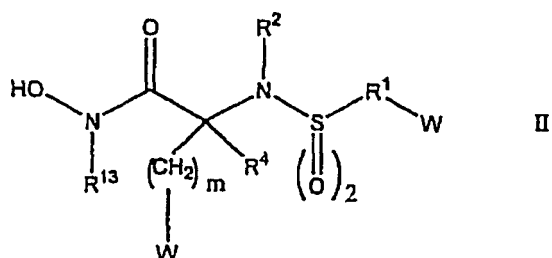
R^{11} und R^{12} werden unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Cycloalkyl, Aralkanoyl und Heteroaralkanoyl, oder

R^{11} und R^{12} bilden einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring;

R^{13} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$; und

R^{14} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl, substituiertem Aryl, Arylalkyl, substituiertem Arylalkyl und Tetrahydropyranyl.

[0024] Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls Verbindungen der Formel II:



worin:

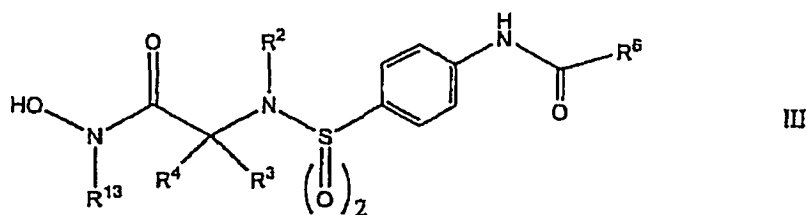
m eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet;

W , R^1 , R^2 und R^{13} die oben gegebenen Bedeutungen besitzen;

R^4 Wasserstoff (Hydrido) oder eine $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ gruppe, wie zuvor, bedeutet;

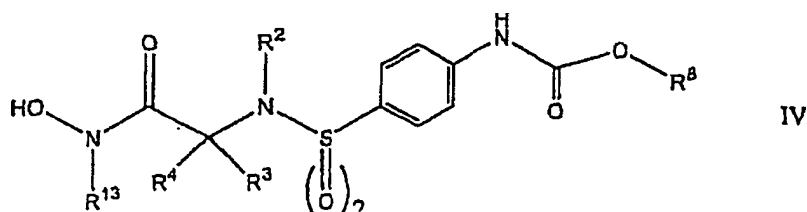
oder R^4 und W von $-(\text{CH}_2)_x-\text{W}$ zusammen mit der Atomkette, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen Ring bilden.

[0025] Gemäß einer besonderen Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel III:



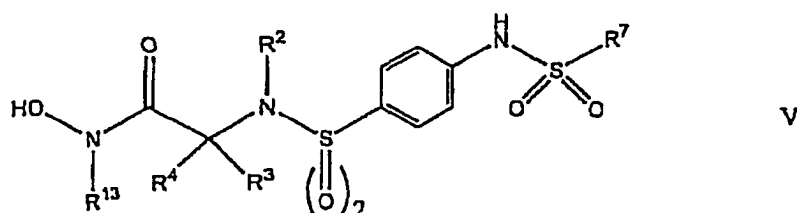
worin R^2 , R^3 , R^4 , R^6 und R^{13} die oben gegebenen Bedeutungen besitzen.

[0026] Eine besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel IV:



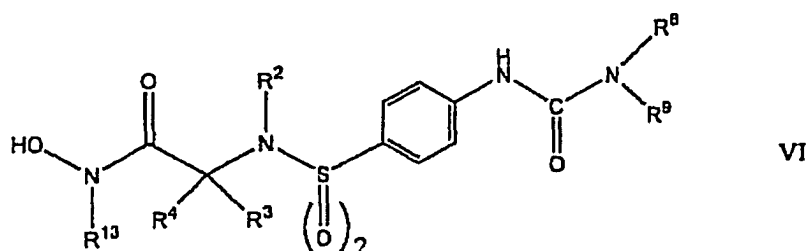
worin R^2 , R^3 , R^4 , R^8 und R^{13} die oben gegebenen Bedeutungen besitzen.

[0027] Eine weitere besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel V:



worin R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^{13} die oben gegebenen Bedeutungen besitzen.

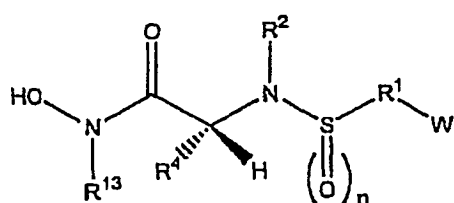
[0028] Eine noch weitere besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel VI:



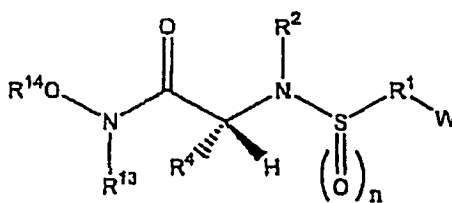
worin R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 und R^{13} die oben gegebenen Bedeutungen besitzen.

[0029] R^{14} ist bevorzugt eine Hydridogruppe, wobei in diesem Fall eine Verbindung der Formel VII eine Verbindung der Formel I wird, oder eine Acylgruppe, wie eine Alkanoyl, Cycloalkylcarbonyl, Aralkanoyl, Aroyl und Heterocyclylcarbonylgruppe, ist.

[0030] Die genannten Verbindungen enthalten ein asymmetrisches Kohlenstoffatom in der alpha-Stellung, so dass enantiomere Formen, d und l oder R und S, von jeder Verbindung existieren. Eine besonders bevorzugte Stereokonfiguration für eine zu erwartende enantiomere Verbindung ist allgemein in den Formeln IA und VIIA gezeigt, worin R^3 Hydrido bedeutet und nicht dargestellt ist, und W, n, die dargestellten R-Gruppen, die zuvor gegebenen Definitionen besitzen.



IA



VIIA

[0031] In den obigen Formeln bedeuten die gestrichelten Linien eine Bindung, die sich unter der Ebene der Seite erstreckt, wohingegen die festen, keilförmigen Linien eine Bindung bedeuten, die sich über die Seitenebene erstreckt, wie es bei stereochemischen Darstellungen üblich ist.

[0032] Der Ausdruck "Alkyl", wie er hier verwendet wird, alleine oder in Kombination, bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 12, bevorzugt 1 bis 10 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isoamyl, Hexyl, Octyl und ähnliche. Der Ausdruck "Alkenyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit einer oder mehreren Doppelbindungen und enthaltend von 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, bevorzugt von 2 bis etwa 10 Kohlenstoffatome. Beispiele geeigneter Alkenylgruppen umfassen Ethenyl (Vinyl), 2-Propenyl, 3-Propenyl, 1,4-Pentadienyl, 1,4-Butadienyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, Decenyl und ähnliche. Der Ausdruck "Alkynyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine geradkettige Kohlenwasserstoffgruppe mit einer oder mehreren Dreifachbindungen und enthaltend von 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, bevorzugt von 2 bis etwa 10 Kohlenstoffatome. Beispiele von Alkynylgruppen umfassen Ethinyl, 2-Propinyl, 3-Propinyl, Decinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl und ähnliche.

[0033] Der Ausdruck "Carbonyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -C(=O)-Gruppe, wobei die verbleibenden beiden Bindungen (Valenzen) unabhängig substituiert sein können. Der Ausdruck "Thiol" oder "Sulphydryl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -SH-Gruppe. Der Ausdruck "Thio" oder "Thia", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Thioethergruppe, d.h. eine Ethergruppe, in der der Ethersauerstoff durch ein Schwefelatom ersetzt ist.

[0034] Der Ausdruck "Amino", alleine oder in Kombination, bedeutet ein Amin oder eine -NH₂-Gruppe, wobei der Ausdruck monosubstituiertes Amino, alleine oder in Kombination, eine substituierte Amin-N(H) (substituierte)-Gruppe bedeutet, worin ein Wasserstoffatom durch einen Substituenten ersetzt ist, und der Ausdruck "disubstituiertes Amin" -N(Substituent)₂ bedeutet, wobei zwei Wasserstoffatome der Aminogruppe durch unabhängig ausgewählte Substituentengruppen substituiert sind. Amine, Aminogruppen und Amide sind Klassen, die bezeichnet werden können als primäre (I°), sekundäre (II°) oder tertiäre (III°) oder unsubstituierte, monosubstituierte oder disubstituierte Gruppen, abhängig von dem Substitutionsgrad am Aminostickstoff. Quaternäres (IV°) Amin bedeutet ein Stickstoff mit vier Substituenten (-N⁺(Substituent)₄), der positiv geladen ist und von einem Gegenion begleitet ist, oder N-Oxid bedeutet, dass ein Substituent Sauerstoff ist, und die Gruppe wird als (-N⁺(Substituent)₃-O⁻) dargestellt, d.h., die Ladungen sind im Inneren kompensiert.

[0035] Der Ausdruck "Cyano", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -C-Dreifachbindung-N(-CN)-Gruppe. Der Ausdruck "Azido", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -N-Doppelbindung-N-Doppelbindung-N(-N=N=N)-Gruppe.

[0036] Der Ausdruck "Hydroxyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -OH-Gruppe. Der Ausdruck "Nitro", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -NO₂-Gruppe.

[0037] Der Ausdruck "Azo", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -N=N-Gruppe, wobei die Bindungen in den terminalen Stellungen unabhängig substituiert sind. Der Ausdruck "Hydrazino", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -NH-NH-Gruppe, wobei die verbleibenden beiden Bindungen (Valenzen) unabhängig substituiert sind. Die Wasserstoffatome der Hydrazinogruppe können unabhängig ersetzt werden durch Substituenten, und die Stickstoffatome können Säureadditionssalze bilden oder quaternärisiert sein.

[0038] Der Ausdruck "Sulfonyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -S(=O)₂-Gruppe, wobei die verbleibenden beiden Bindungen (Valenzen) unabhängig substituiert sein können. Der Ausdruck "Sulfoxido", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -S(=O)₁-Gruppe, wobei die verbleibenden beiden Bindungen (Valenzen) unabhängig substituiert sein können. Der Ausdruck "Sulfonylamid", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -S(=O)₂-N=Gruppe, wobei die verbleibenden drei Bindungen (Valenzen) unabhängig substituiert sein

können. Der Ausdruck "Sulfinamido", alleine oder in Kombination, bedeutet eine $-S(=O)_1N=-$ Gruppe, wobei die verbleibenden drei Bindungen (Valenzen) unabhängig substituiert sein können. Der Ausdruck "Sulfenamid", alleine oder in Kombination, bedeutet eine $-S-N=-$ Gruppe, wobei die verbleibenden drei Bindungen (Valenzen) unabhängig substituiert sein können.

[0039] Der Ausdruck "Alkoxy", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Alkylethergruppe, wobei der Ausdruck Alkyl die oben gegebene Definition besitzt. Beispiele geeigneter Alkyl-ethergruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy, tert.-Butoxy und ähnliche. Der Ausdruck "Cycloalkyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Alkylgruppe, die von etwa 3 bis etwa 8 Kohlenstoffatome enthält und cyclisch ist. Der Ausdruck "Cycloalkylalkyl" bedeutet eine Alkylgruppe, wie oben definiert, die durch eine Cycloalkylgruppe substituiert ist, enthaltend von etwa 3 bis etwa 8, bevorzugt von etwa 3 bis etwa 6 Kohlenstoffatome. Beispiele von solchen Cycloalkylgruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und ähnliche.

[0040] Der Ausdruck "Aryl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Phenyl-, Indenyl- oder Naphthylgruppe, die gegebenenfalls ein oder mehrere Substituenten enthalten kann, ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und ähnlichen, wie Phenyl, p-Tolyl, 4-Methoxyphenyl, 4-(tert.-Butoxy)phenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und ähnliche. Der Ausdruck "Aralkyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Alkylgruppe, wie oben definiert, wobei ein Wasserstoffatom durch eine Arylgruppe, wie oben definiert, ersetzt ist, wie Benzyl, 2-Phenylethyl und ähnliche. Der Ausdruck "Aralkoxycarbonyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Gruppe der Formel $-C(O)-O-Aralkyl$, wobei der Ausdruck Aralkyl die oben gegebene Bedeutung besitzt. Ein Beispiel einer Aralkoxycarbonylgruppe ist Benzyloxycarbonyl. Der Ausdruck "Aryloxy" bedeutet eine Gruppe der Formel $Aryl-O-$, wobei der Ausdruck Aryl die oben gegebene Bedeutung besitzt. Der Ausdruck "aromatischer Ring" in Kombinationen, wie z.B. substituiertes aromatisches Ringsulfonamid, substituiertes aromatisches Ringsulfinamid oder substituiertes aromatisches Ringsulfenamid, bedeutet Aryl oder Heteroaryl, wie oben definiert.

[0041] Die Ausdrücke "Alkanoyl" oder "Alkylcarbonyl", alleine oder in Kombination, bedeuten eine Acylgruppe, die sich von einer Alkylcarbonsäure ableitet, Beispiele davon umfassen Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl, 4-Methylvaleryl und ähnliche. Der Ausdruck "Cycloalkylcarbonyl" bedeutet eine Acylgruppe, die sich von einer monocyclischen oder überbrückten Cycloalkylcarbonsäure ableitet, wie Cyclopropancarbonyl, Cyclohexanarbonyl, Adamantanarbonyl und ähnlichen, oder die sich von einer Benz-kondensierten monocyclischen Cycloalkylcarbonsäure ableitet, die gegebenenfalls substituiert ist, beispielsweise mit Alkanoylamino, wie 1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthoyl, 2-Acetamido-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoyl. Die Ausdrücke "Aralkanoyl" oder "Aralkylcarbonyl" bedeuten eine Acylgruppe, die sich von einer Arylsubstituierten Alkylcarbonsäure ableiten, wie Phenylacetyl, 3-Phenylpropionyl(hydrocinnamoyl), 4-Phenylbutyryl, (2-Naphthyl)acetyl, 4-Chlorhydrocinnamoyl, 4-Aminohydrocinnamoyl, 4-Methoxyhydrocinnamoyl und ähnliche.

[0042] Die Ausdrücke "Aroyl" oder "Arylcarbonyl" bedeuten eine Acylgruppe, die sich von einer aromatischen Carbonsäure ableiten. Beispiele solcher Gruppen umfassen aromatische Carbonsäuren, gegebenenfalls substituierte Benzoe- oder Naphthoesäure, wie Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Carboxybenzoyl, 4-(Benzyloxycarbonyl)benzoyl, 1-Naphthoyl, 2-Naphthoyl, 6-Carboxy-2-naphthoyl, 6-(Benzyloxycarbonyl)-2-naphthoyl, 3-Benzyloxy-2-naphthoyl, 3-Hydroxy-2-naphthoyl, 3-(Benzyloxyformamido)-2-naphthoyl und ähnliche.

[0043] Der Heterocyclyl (Heterocyclo)- oder Heterocycloalkyl-Teil einer Heterocyclylcarbonyl-, Heterocyclyloxycarbonyl-, Heterocyclylalkoxycarbonyl- oder Heterocyclylalkylgruppe oder einer ähnlichen Gruppe, ist ein gesättigter oder teilweise ungesättigter monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält, der gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen substituiert ist durch Halogen, eine Alkyl-, Alkoxy- oder Oxogruppe und ähnlichen, und/oder an dem sekundären Stickstoffatom (d.h. $-NH-$) substituiert ist durch Alkyl, Aralkoxycarbonyl, Alkanoyl, Aryl oder Arylalkyl, oder der an einem tertiären Stickstoffatom (d.h. $=N-$) durch Oxido substituiert ist, welches über ein Kohlenstoffatom gebunden ist. Das tertiäre Stickstoffatom mit drei Substituenten kann ebenfalls eine N-Oxid ($=N(O)-$)-Gruppe bilden. Der Heteroaryl-Teil einer Heteroaroyl-, Heteroaryloxycarbonyl- oder einer Heteroaralkoxycarbonylgruppe oder einer ähnlichen Gruppe, ist ein aromatischer, monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Heterocyclus, der Heteroatome enthält und gegebenenfalls, wie oben definiert im Zusammenhang mit der Definition von Heterocyclyl, substituiert ist. Beispiele solcher Heterocyclyl- und Heteroarylgruppen sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiamorpholinyl, Pyrrollyl, Imidazolyl (z.B. Imidazol-4-yl, 1-Benzyloxycarbonylimidazol-4-yl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Thienyl, Triazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Indolyl (z.B. 2-Indolyl, Chinolinyl (z.B. 2-Chinolinyl, 3-Chinolinyl, 1-Oxido-2-chinolinyl), Isochinolinyl (z.B. 1-Isochinolinyl, 3-Isochinolinyl), Tetra-

hydrochinoliny (z.B. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-chinoly), 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny (z.B. 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-isochinoliny), Chinoxaliny, β -Carboliny, 2-Benzofurancarboyl, Benzothiophenyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl und ähnliche.

[0044] Der Ausdruck "Cycloalkylalkoxycarbonyl" bedeutet eine Acylgruppe, die sich von einer Cycloalkylalkoxycarbonsäure der Formel Cycloalkylalkyl-O-COOH ableitet, wobei Cycloalkylalkyl die oben gegebene Bedeutung besitzt. Der Ausdruck "Aryloxyalkanoyl" bedeutet eine Acylgruppe der Formel Aryl-O-alkanoyl, worin Aryl und Alkanoyl die oben gegebenen Bedeutungen besitzen. Der Ausdruck "Heterocyclyloxycarbonyl" bedeutet eine Acylgruppe, die sich von Heterocyclyl-O-COOH ableitet, wobei Heterocyclyl die oben gegebene Definition besitzt. Der Ausdruck "Heterocyclylalkanoyl" ist eine Acylgruppe, die sich von einer Heterocyclyl-substituierten Alkanocarbonsäure ableitet, wobei Heterocyclyl die oben gegebene Bedeutung besitzt. Der Ausdruck "Heterocyclylalkoxycarbonyl" bedeutet eine Acylgruppe, die sich von Heterocyclyl-substituiertem Alkan-O-COOH ableitet, wobei Heterocyclyl die oben gegebene Bedeutung besitzt. Der Ausdruck "Heteroaryloxycarbonyl" bedeutet eine Acylgruppe, die sich von einer Carbonsäure ableitet, dargestellt durch Heteroaryl-O-COOH, worin Heteroaryl die oben gegebene Bedeutung besitzt.

[0045] Der Ausdruck "Aminocarbonyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Amino-substituierte Carbonyl (Carbamoyl)-Gruppe, die sich von Amino-substituierter Carbonsäure ableitet, wobei die Aminogruppe eine primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe sein kann, enthaltend Substituenten, ausgewählt aus Wasserstoff und Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkylgruppen und ähnlichen. Der Ausdruck "Aminoalkanoyl" bedeutet eine Acylgruppe, die sich von einer Amino-substituierten Alkanocarbonsäure ableitet, wobei die Aminogruppe eine primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe sein kann, die Substituenten enthält, unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkylgruppen und ähnlichen.

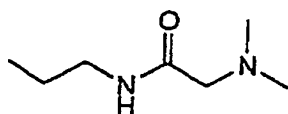
[0046] Der Ausdruck "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Der Ausdruck "Halogenalkyl" bedeutet eine Alkylgruppe mit der oben gegebenen Definition, wobei eine oder mehrere Wasserstoffe durch ein Halogen ersetzt sind. Beispiele solcher Halogenalkylgruppen umfassen Chlormethyl, 1-Brommethyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, 1,1,1-Trifluorethyl und ähnliche. Der Ausdruck Perfluoralkyl bedeutet eine Alkylgruppe, wobei jeder Wasserstoff durch ein Fluoratom ersetzt wurde. Beispiele solcher Perfluoralkylgruppen, zusätzlich zu Trifluormethyl oben, sind Perfluorbutyl, Perfluorisopropyl, Perfluordodecyl und Perfluordecyl.

Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen

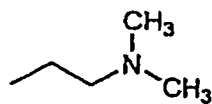
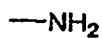
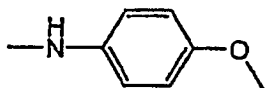
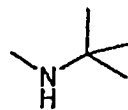
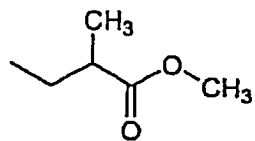
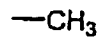
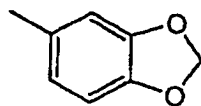
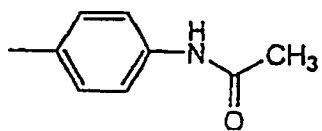
[0047] Erfindungsgemäß wurde gefunden, dass bestimmte neue substituierte aromatische Sulfonamidhydroxamsäureverbindungen wirksam sind um Matrix-Metalloproteasen ("MMPs") zu inhibieren, von denen angenommen wird, dass sie mit einem unkontrollierten oder sonstigen pathologischen Abbau von Bindegewebe assoziiert sind. Insbesondere wurde gefunden, dass diese substituierten aromatischen Ringsulfonamidhydroxamsäure-, substituierten aromatischen Ringsulfonamidhydroxamsäure- oder substituierten aromatischen Ringsulfonamidhydroxamsäureverbindungen wirksam sind für die Inhibierung von Kollagenase Typ III (MMP-13), von der angenommen wird, dass sie besonders zerstörend für Gewebe wirkt, wenn sie in abnormalen Mengen oder Konzentrationen vorhanden ist oder gebildet wird. Es wurde weiterhin gefunden, dass viele dieser neuen Schwefelstickstoff-gebundenen Verbindungen selektiv bei der Inhibierung von MMP-13 und/oder anderen MMPs, assoziiert mit Krankheitszuständen, sind, ohne übermäßige Inhibierung von solchen Kollagenasen, die für normale Körperfunktionen wesentlich sind, wie für die Gewebeerneuerung und die Reparatur oder andere Zinkproteasen. Insbesondere wurde gefunden, dass viele dieser substituierten Aryl- oder substituierten Heteroarylsulfonamidhydroxamsäuren gemäß der Erfindung selektiv für MMP-13 sind, mit begrenzter oder minimaler Wirkung für MMP-1.

[0048] In Tabelle 1 bis einschließlich Tabelle 8 und in Beispiel 1 bis einschließlich Beispiel 15 werden verschiedene Reihen bevorzugter Klassen von Verbindungen aufgeführt.

[0049] Verbindungen, worin R_3 (wie in den Tabellen 1 bis 8 verwendet)

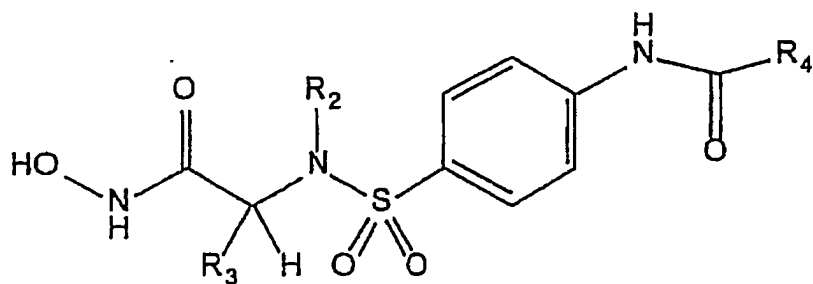


bedeutet und/oder worin R_4 (wie in den Tabellen 1 bis 8 verwendet) irgendeine der folgenden Formeln



bedeutet, sind nur für Bezugnahmen und/oder Vergleiche aufgeführt.

Tabelle 1



Beispiel	R ₂	R ₃	R ₄
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			

Tabelle 1 (Fortsetzung)

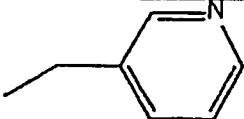
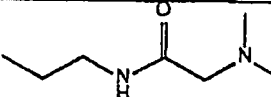
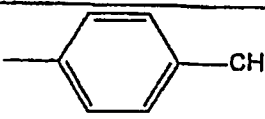
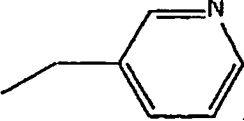
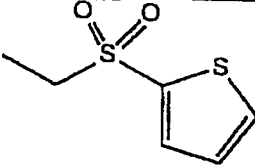
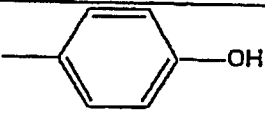
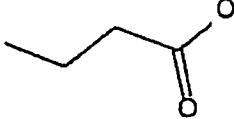
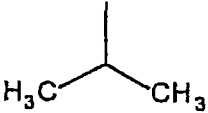
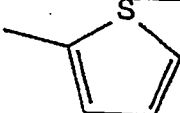
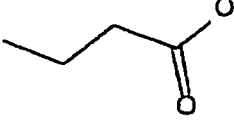
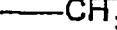
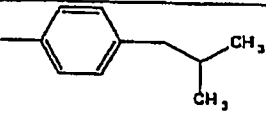
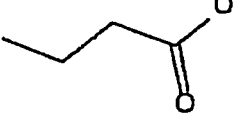
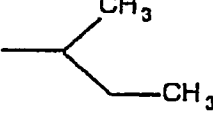
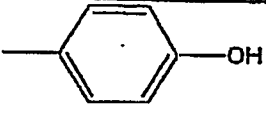
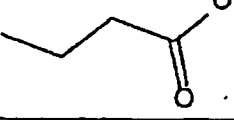
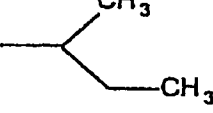
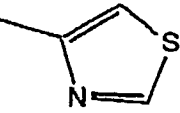
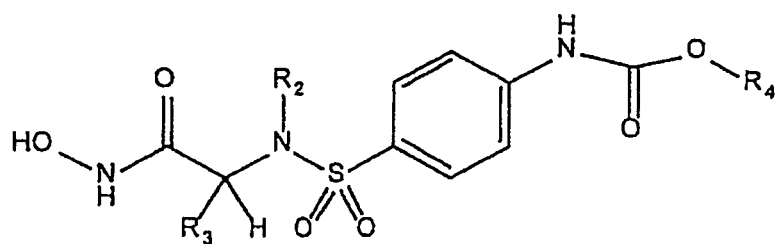
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Tabelle 2



Beispiel	R ₂	R ₃	R ₄
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			

Tabelle 2 (Fortsetzung)

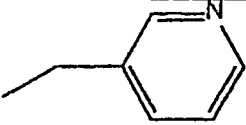
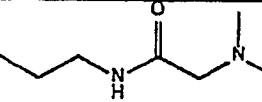
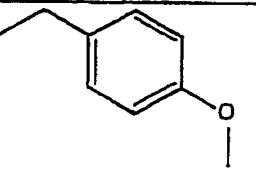
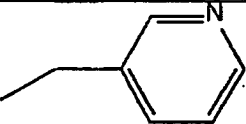
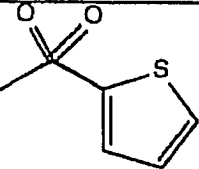
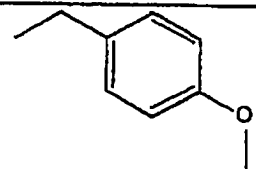

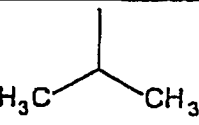
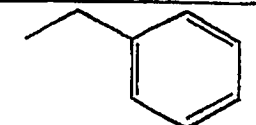

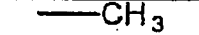
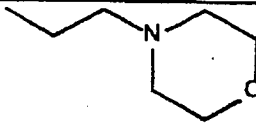

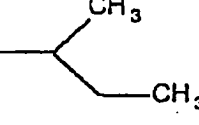
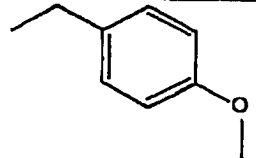
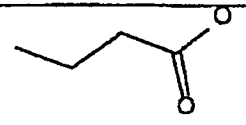
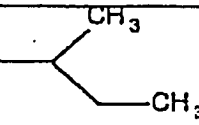
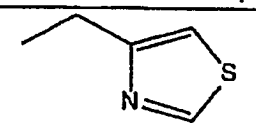
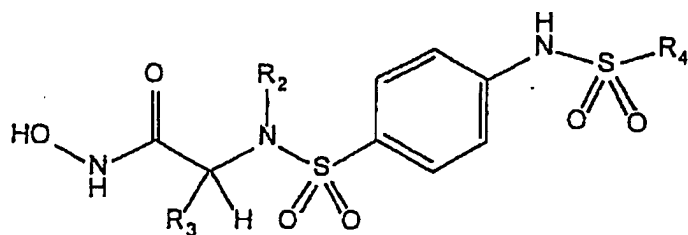
26			
27			
28			
29			
30			
31			

Tabelle 3



Beispiel	R ₂	R ₃	R ₄
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			

Tabelle 3 (Fortsetzung)

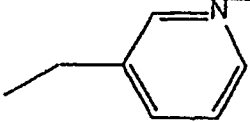
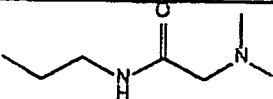
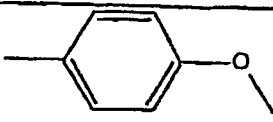
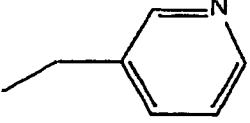
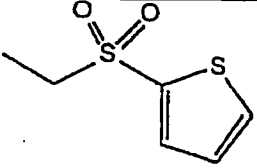

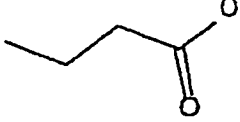
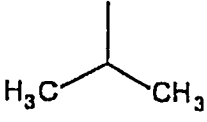
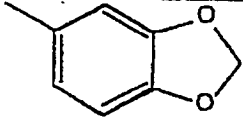

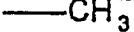
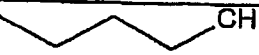
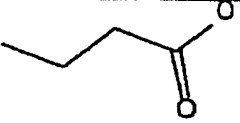
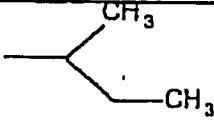
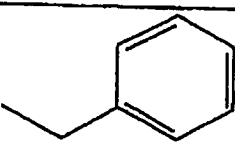
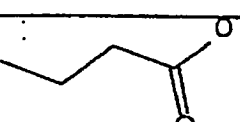
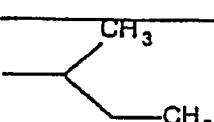

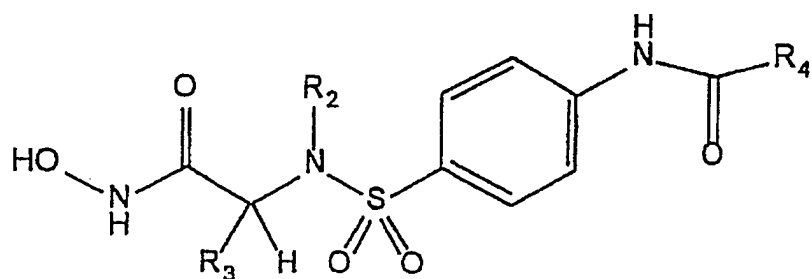
40			
41			
42			
43			
44			
45			

Tabelle 4



Beispiel	R ₂	R ₃	R ₄
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			

Tabelle 4 (Fortsetzung)

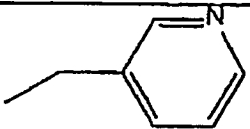
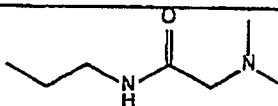
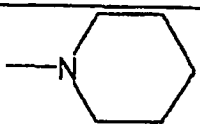
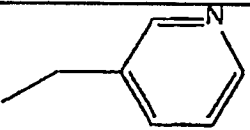
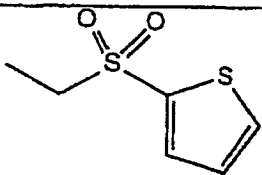
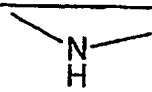
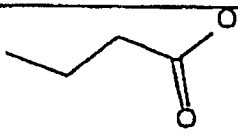
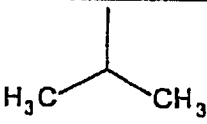
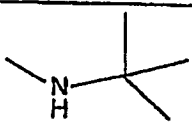
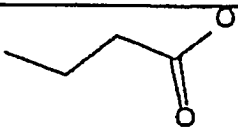
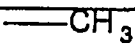
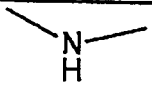
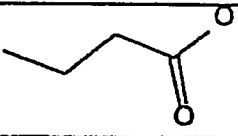
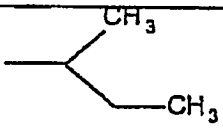
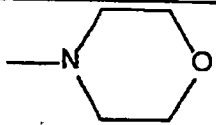
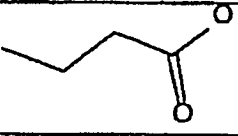
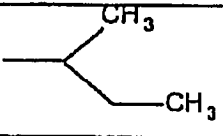
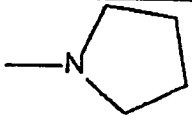
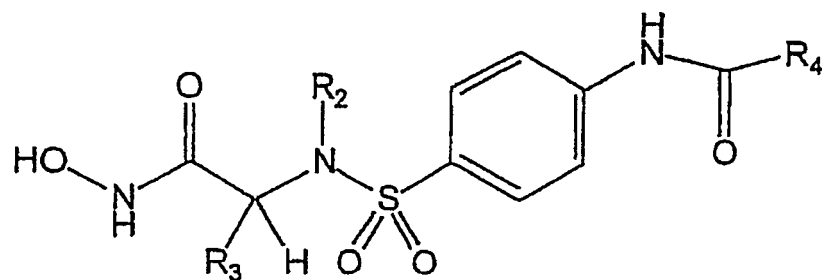
54			
55			
56			
57			
58			
59			

Tabelle 5



Beispiel	R ²	R ³	R ⁴
4		—CH_3	
5			
6			
7			
8		—CH_3	
9			
10			
11			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

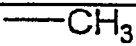
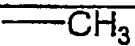
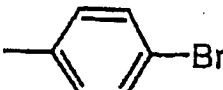
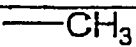
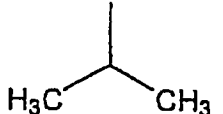
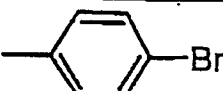
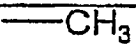
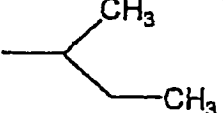
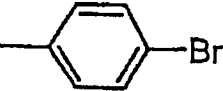
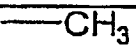
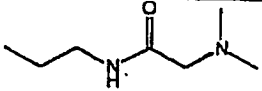
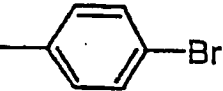
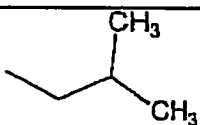
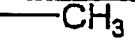
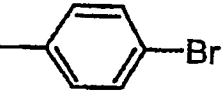
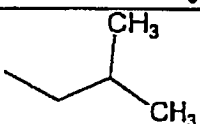
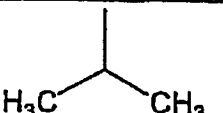
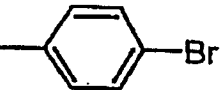
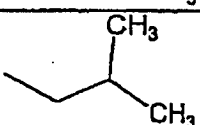
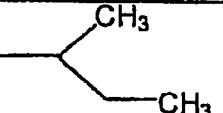
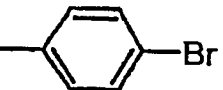
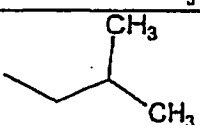
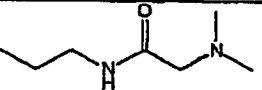
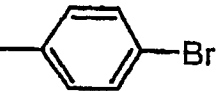
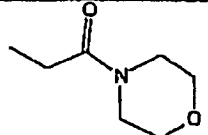
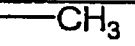
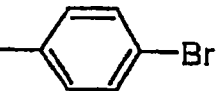
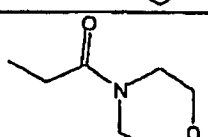
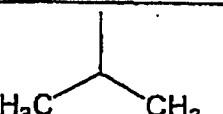
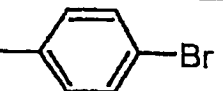
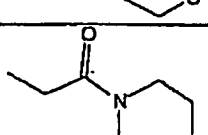
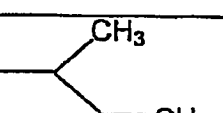
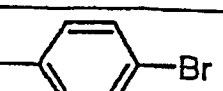
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

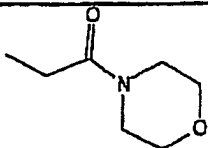
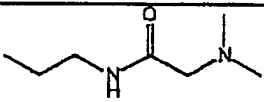
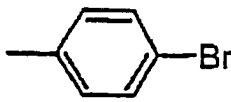
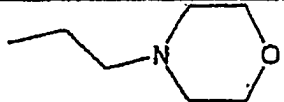

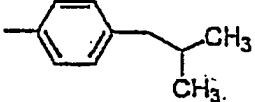
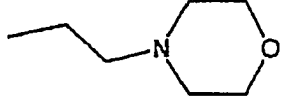
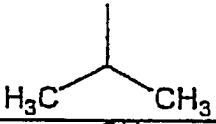
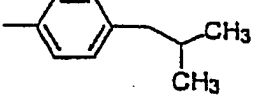
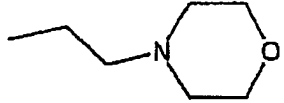
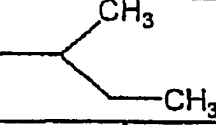
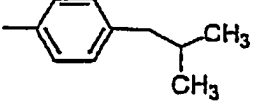
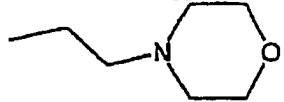
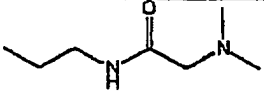
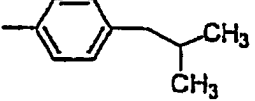
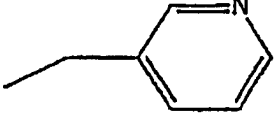
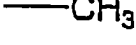
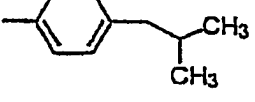
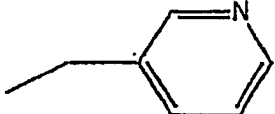
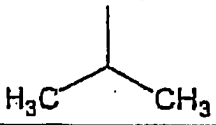
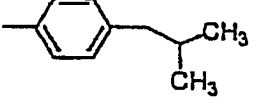
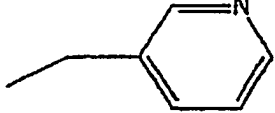
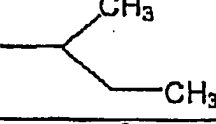
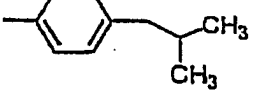
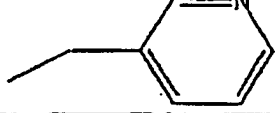
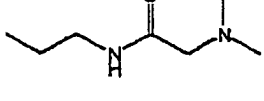
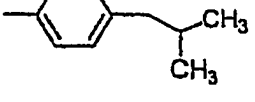
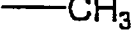
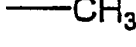
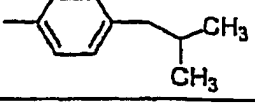
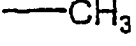
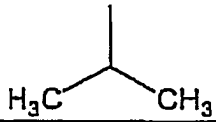
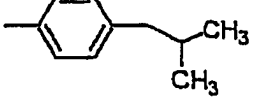
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

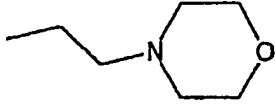
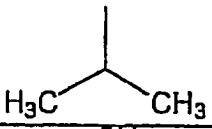
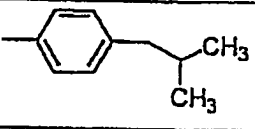
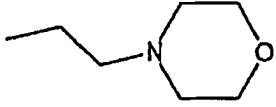
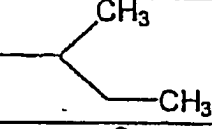
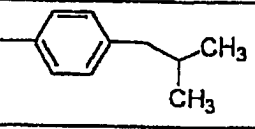
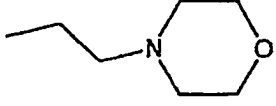
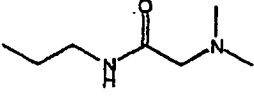
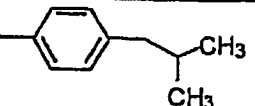
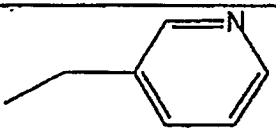
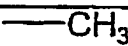
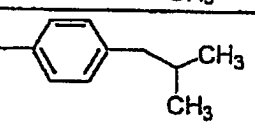
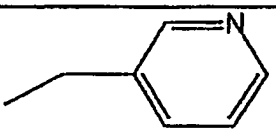
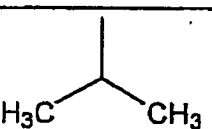
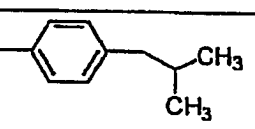
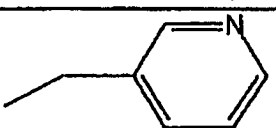
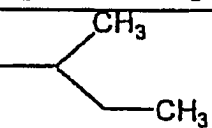
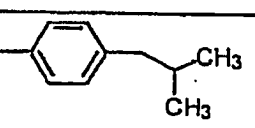
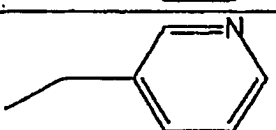
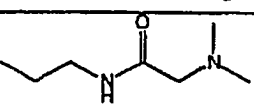
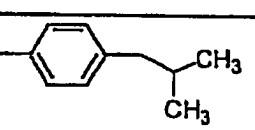

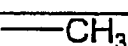
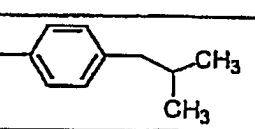

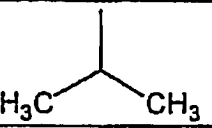
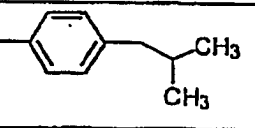
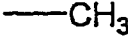
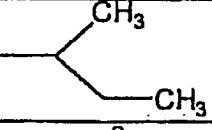
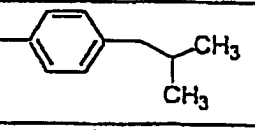
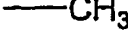
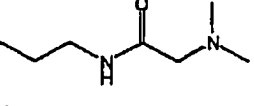
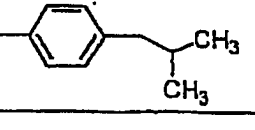
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

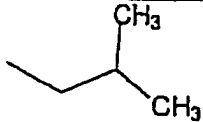
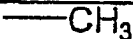
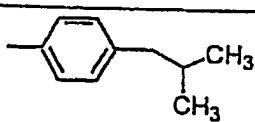
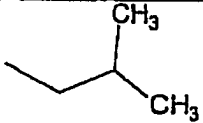
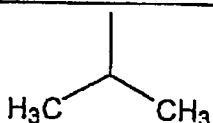
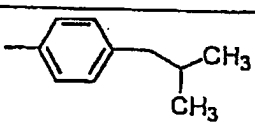
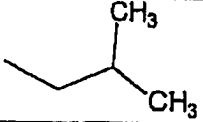
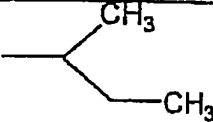
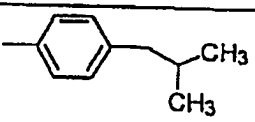
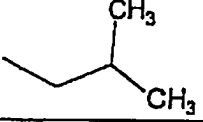
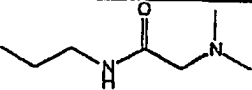
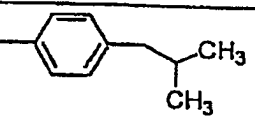
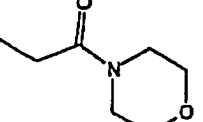

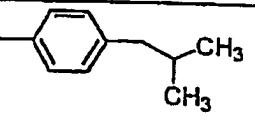
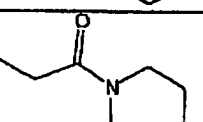
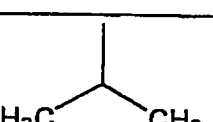
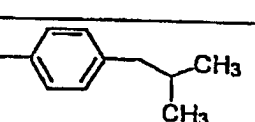
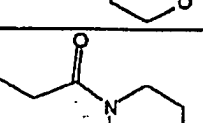
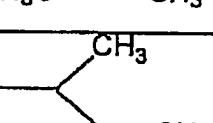
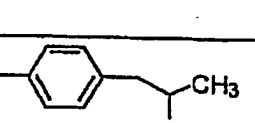
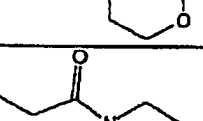
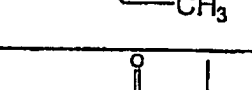
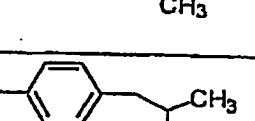
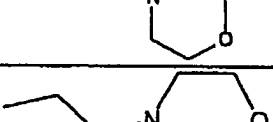

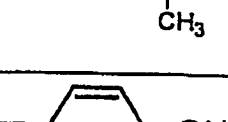

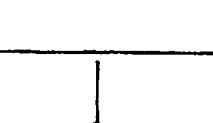
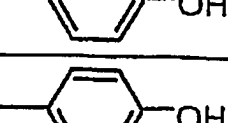

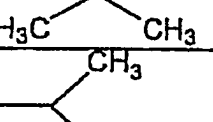
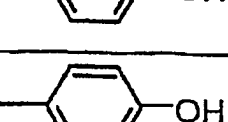
56			
57			
58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

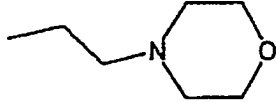
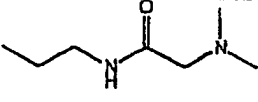
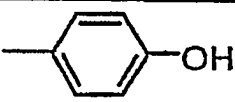
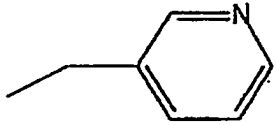
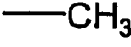
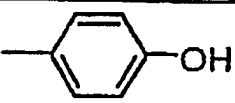
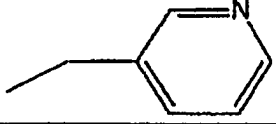
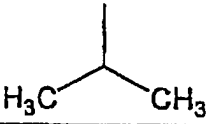
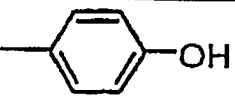
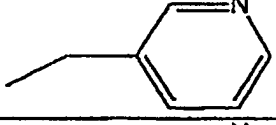
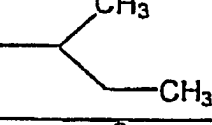
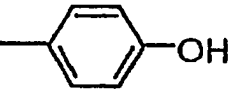
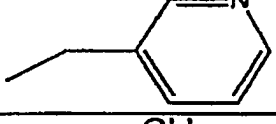
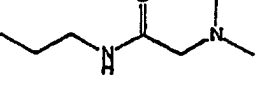
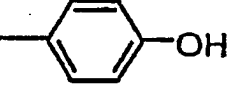

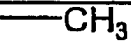
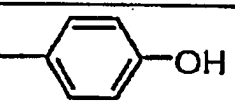

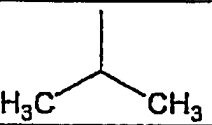
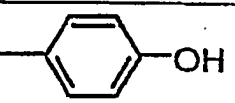
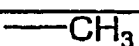
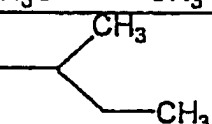
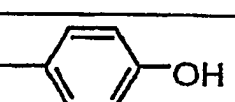
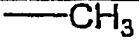
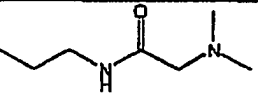
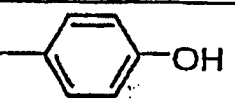
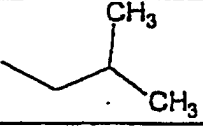


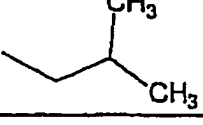
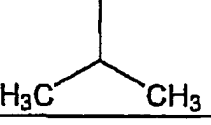
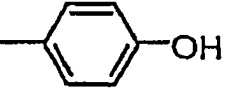
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

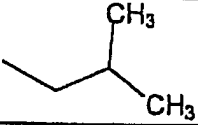
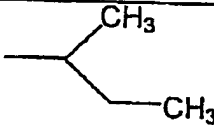
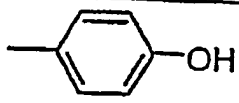
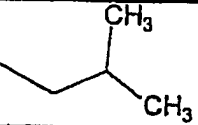
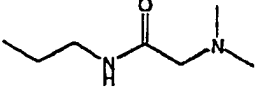
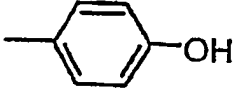
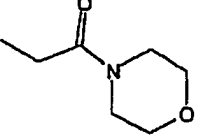
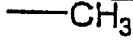
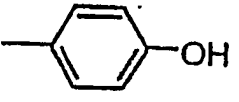
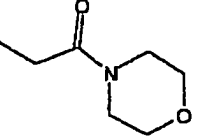
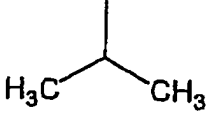
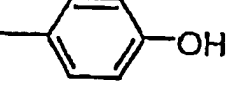
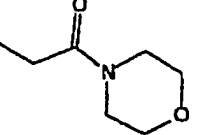
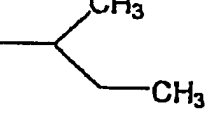
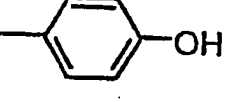
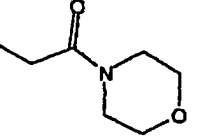
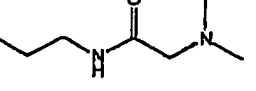
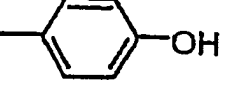
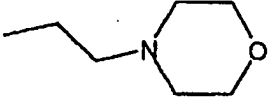
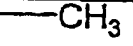
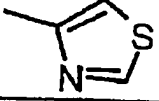
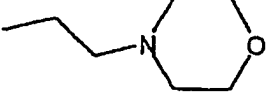
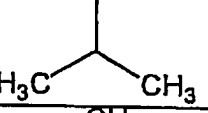
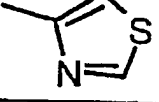

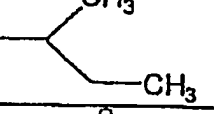
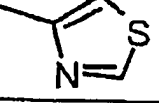
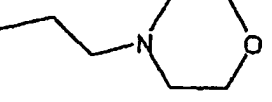
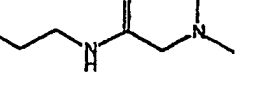
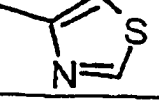
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

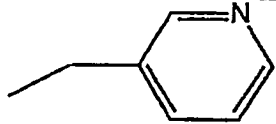
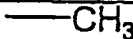
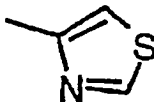
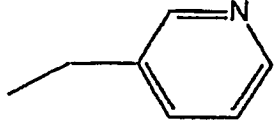
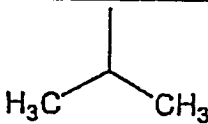
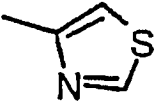
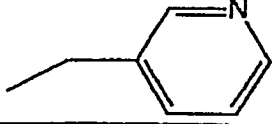
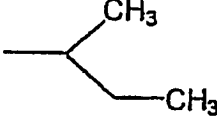
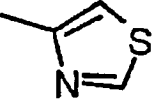
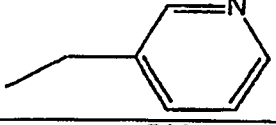
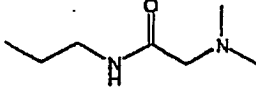
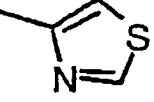
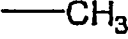

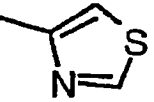
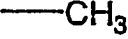
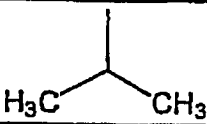
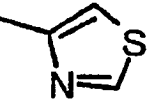
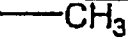
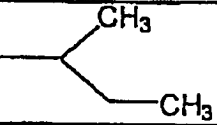
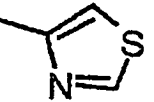

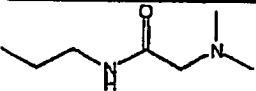
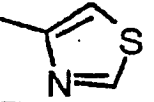
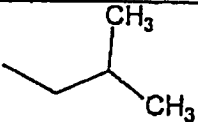


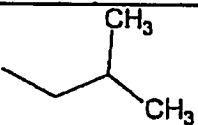
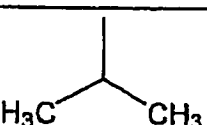
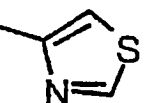
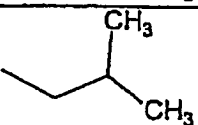
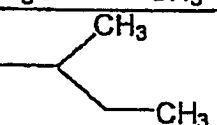
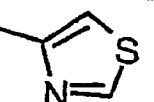
88			
89			
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

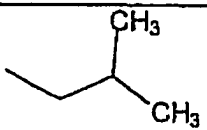
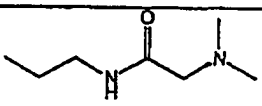
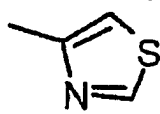
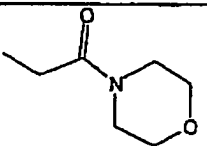
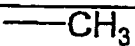
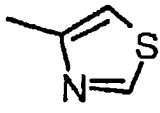
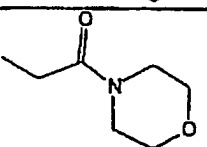
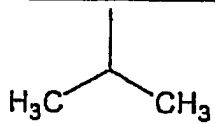
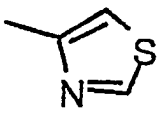
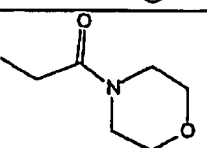
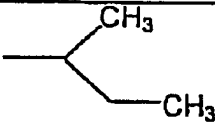
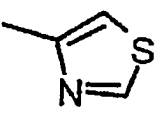
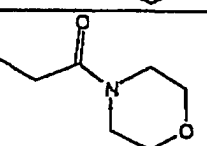
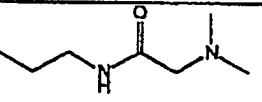
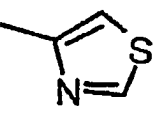
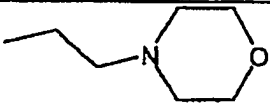

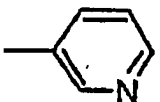
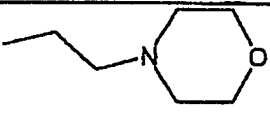
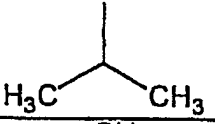
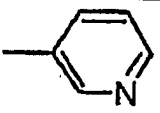
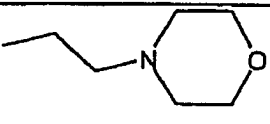
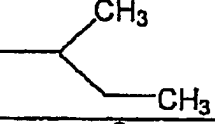
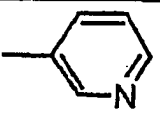
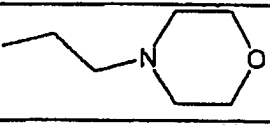
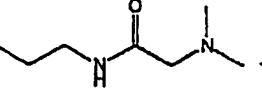
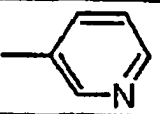
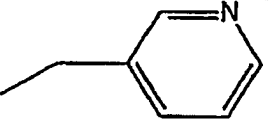

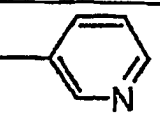
99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			
107			
108			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

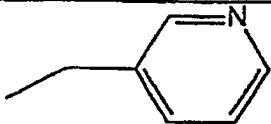
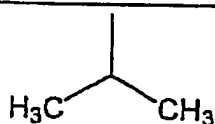
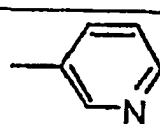
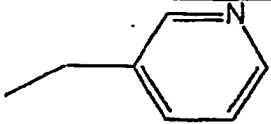
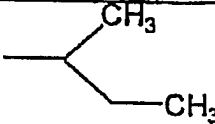
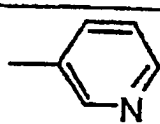
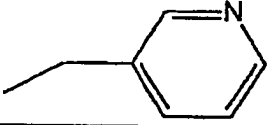
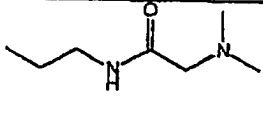
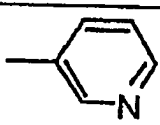
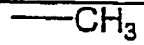
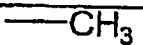
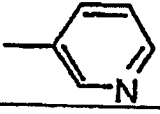

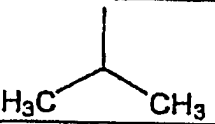
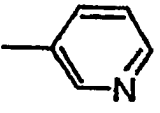
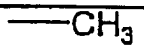
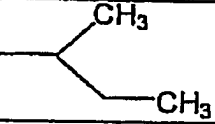
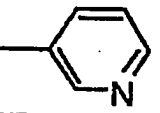
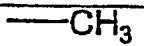
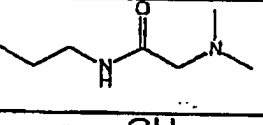
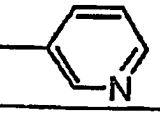
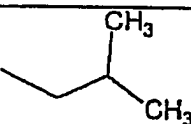

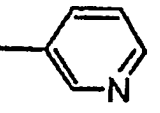
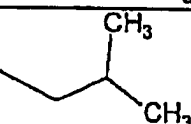
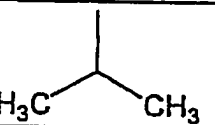
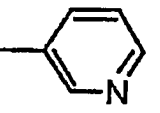
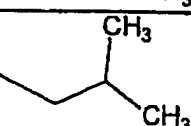
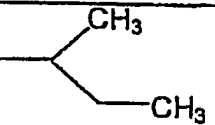
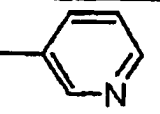
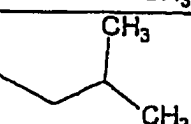
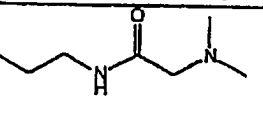
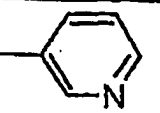
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

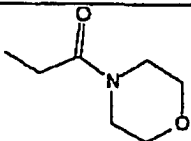
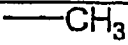
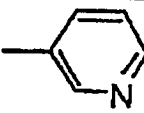
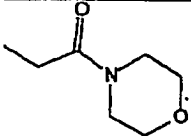
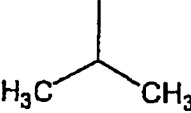
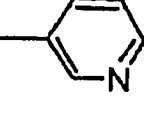
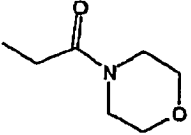
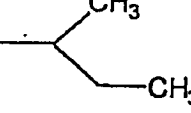
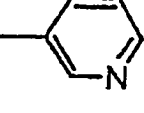
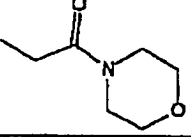
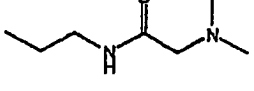
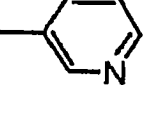
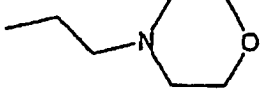
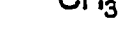
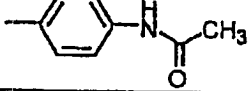
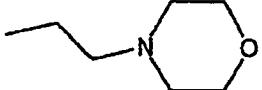
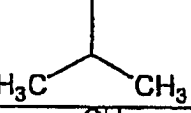
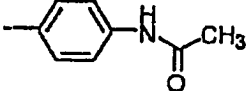
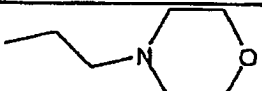
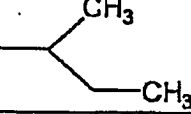
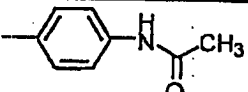

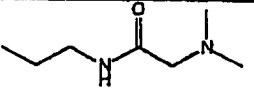
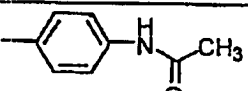
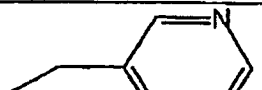
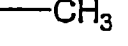
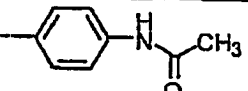
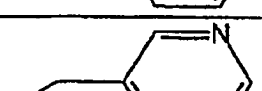
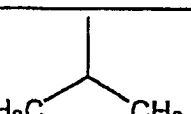
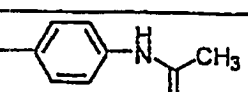
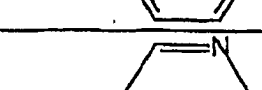
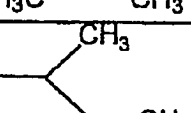
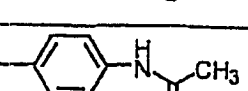
120			
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

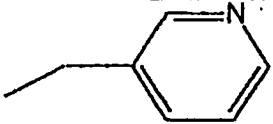
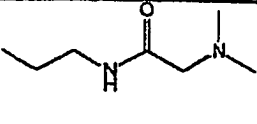
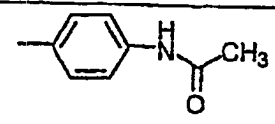
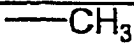
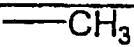
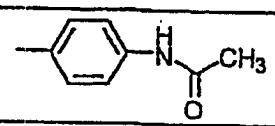

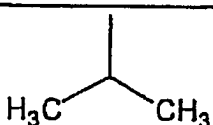
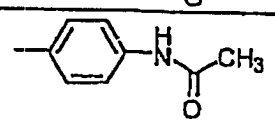
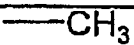
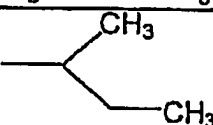
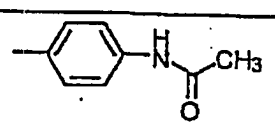

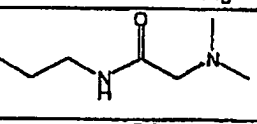
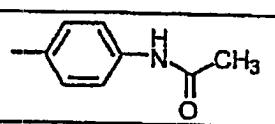
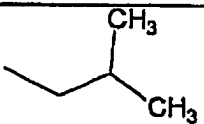
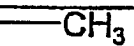
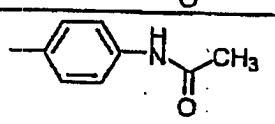
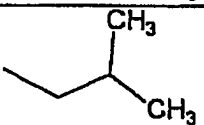
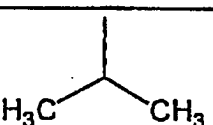
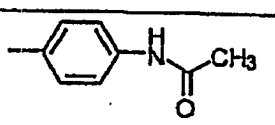
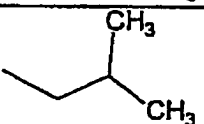
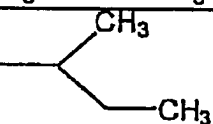
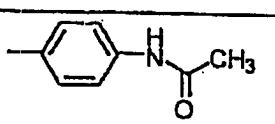
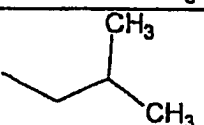
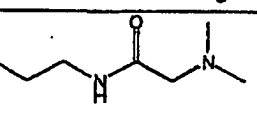
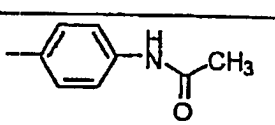
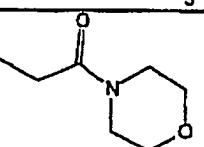
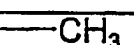
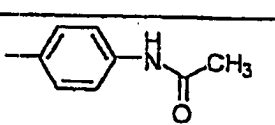
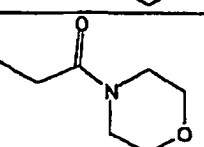
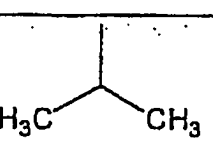
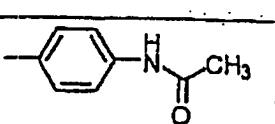
131			
132			
133			
134			
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

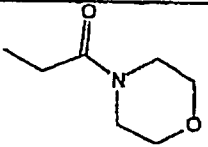
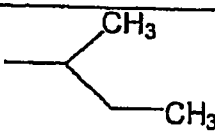
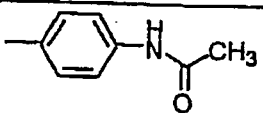
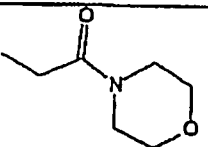
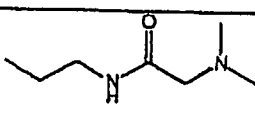
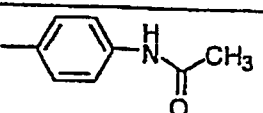
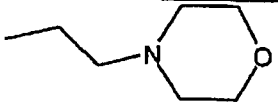
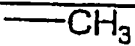
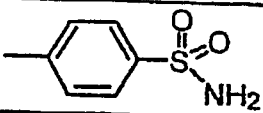
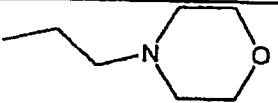
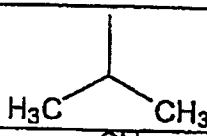
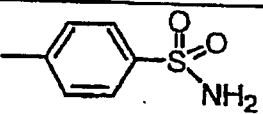
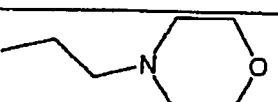
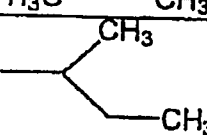
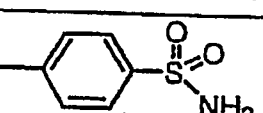

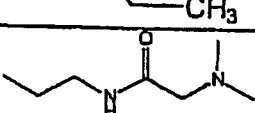
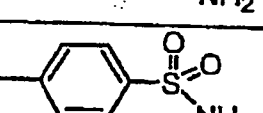
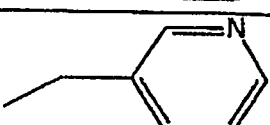
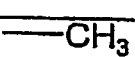
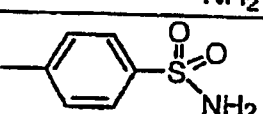
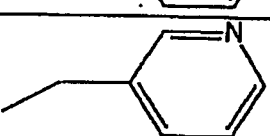
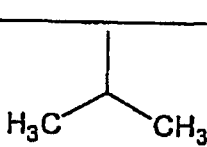
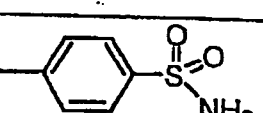
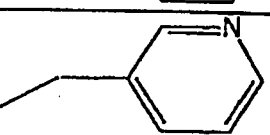
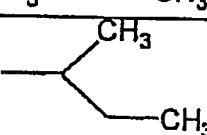
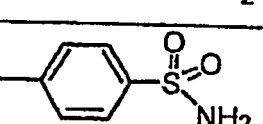
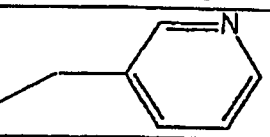
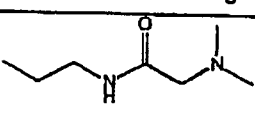
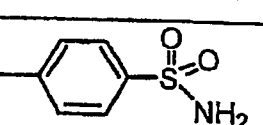
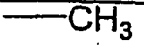

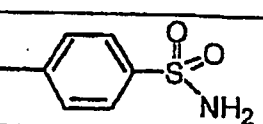
142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			
150			
151			
152			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

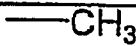
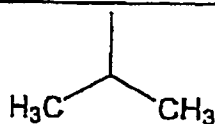
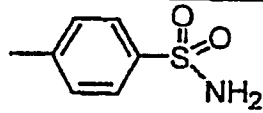
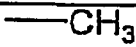
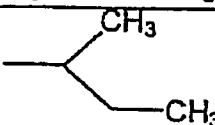
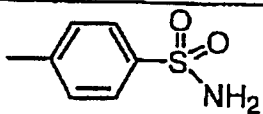

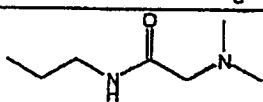
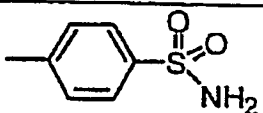
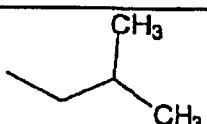
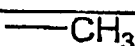
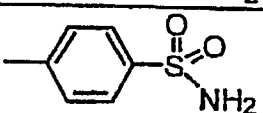
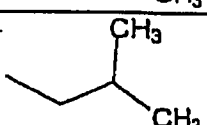
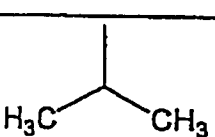
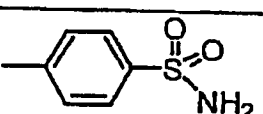
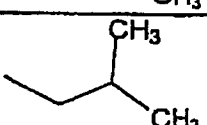
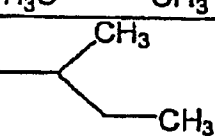
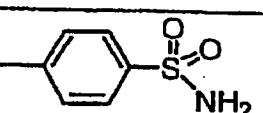
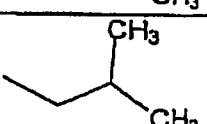
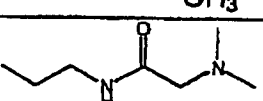
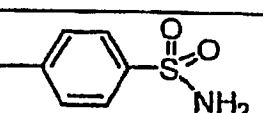
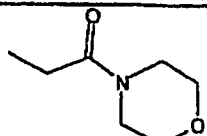

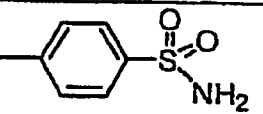
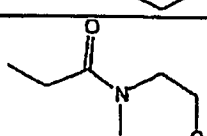
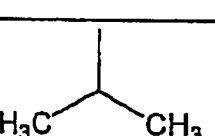
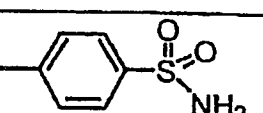
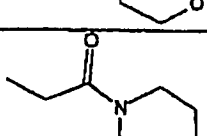
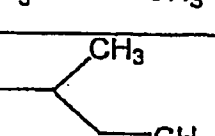
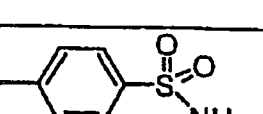
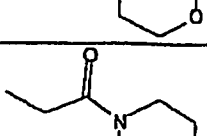
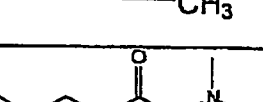
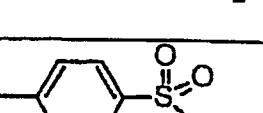
153			
154			
155			
156			
157			
158			
159			
160			
161			
162			
163			

Tabelle 5 (Fortsetzung)


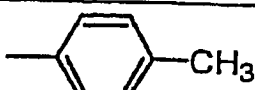

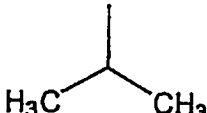
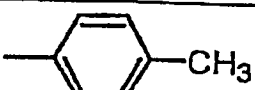

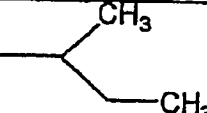
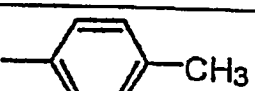

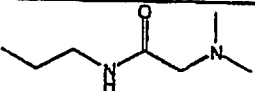
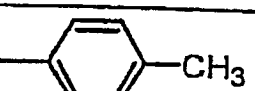
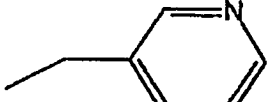
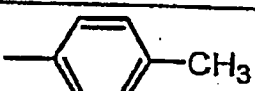
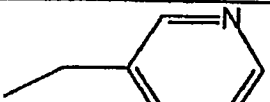
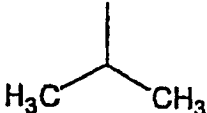
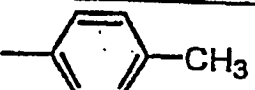

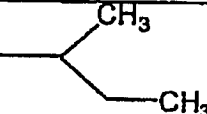
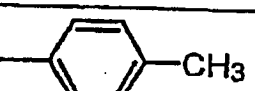
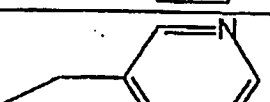
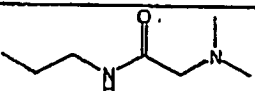

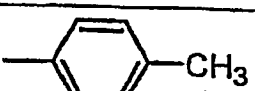
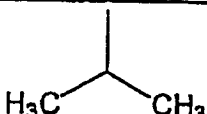
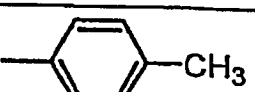
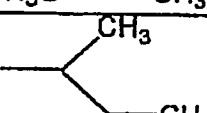

164		---CH_3	
165			
166			
167			
168		---CH_3	
169			
170			
171			
172	---CH_3	---CH_3	
173	---CH_3		
174	---CH_3		

Tabelle 5 (Fortsetzung)


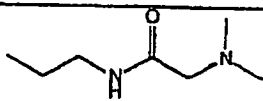
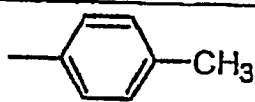
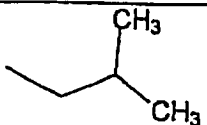
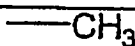
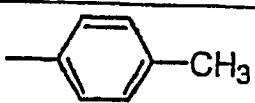
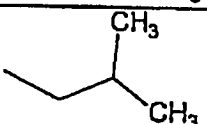
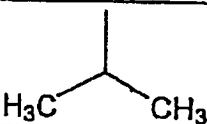
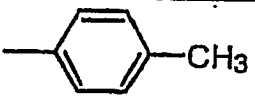
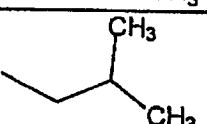
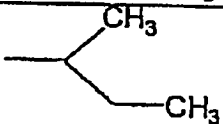
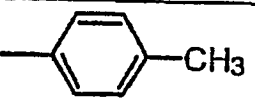
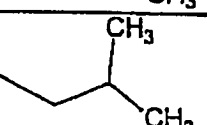
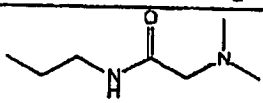
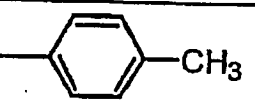
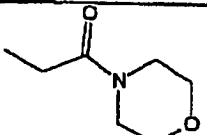
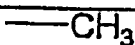
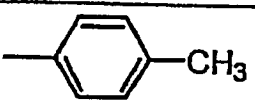
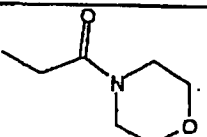
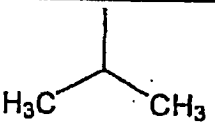
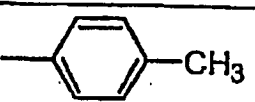
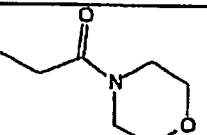
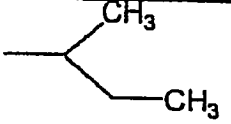
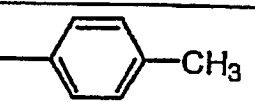
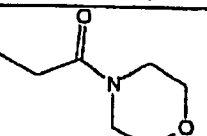
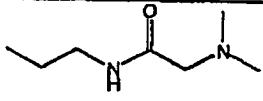
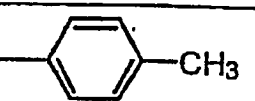
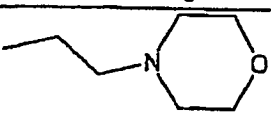
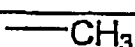

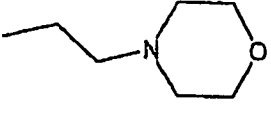
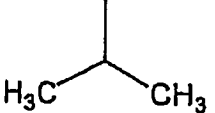
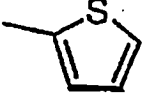
175			
176			
177			
178			
179			
180			
181			
182			
183			
184			
185			

Tabelle 5 (Fortsetzung)


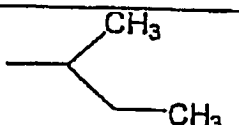


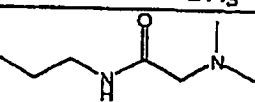

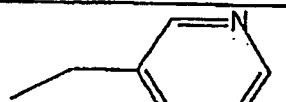



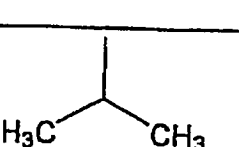

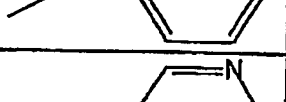
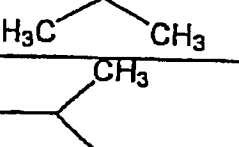
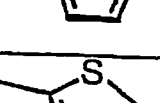
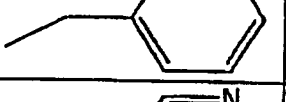
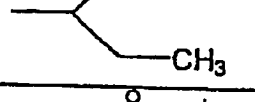

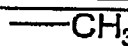


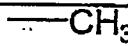
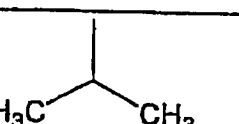

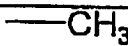
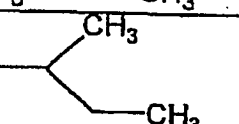


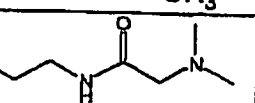

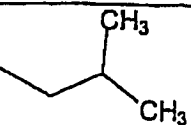
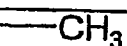

186			
187			
188			
189			
190			
191			
192			
193			
194			
195			
196			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

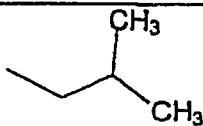
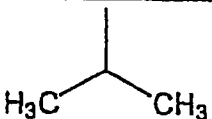

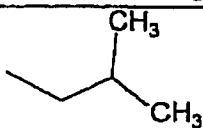
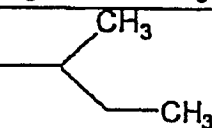

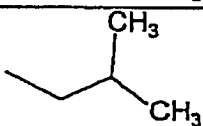
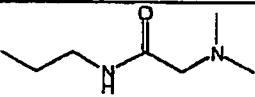

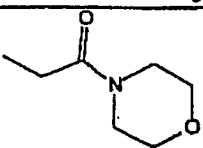
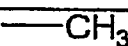

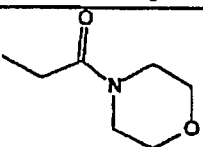
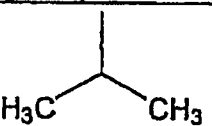
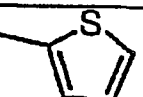
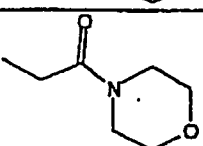
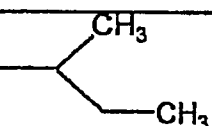

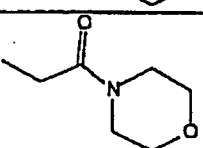
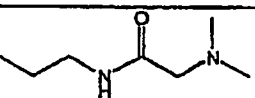
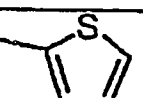
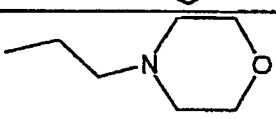
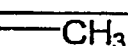
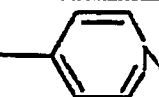
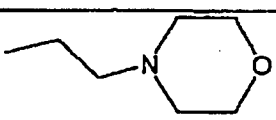
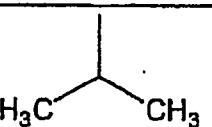
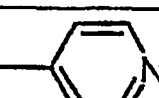

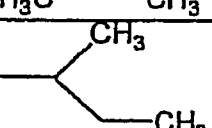
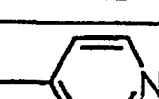
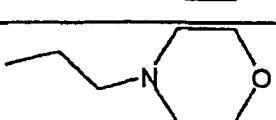
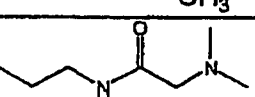

197			
198			
199			
200			
201			
202			
203			
204			
205			
206			
207			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

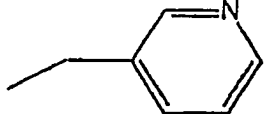
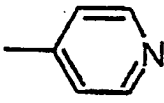
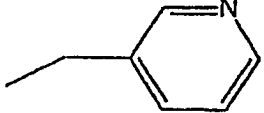
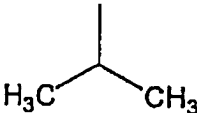
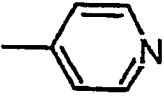
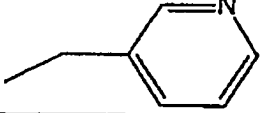
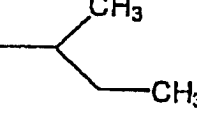
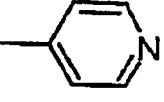
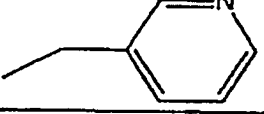
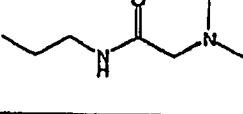
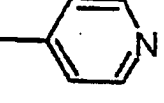
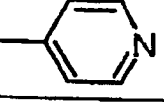
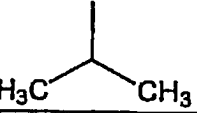
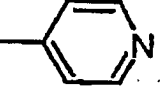
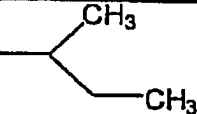
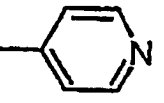
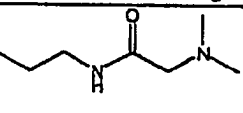
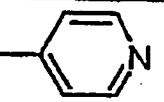
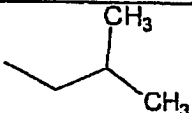
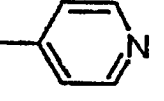
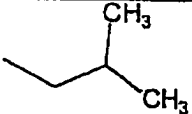
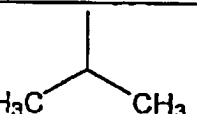

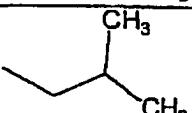
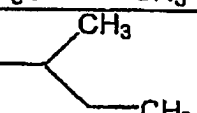

208		—CH_3	
209			
210			
211			
212	—CH_3	—CH_3	
213	—CH_3		
214	—CH_3		
215	—CH_3		
216		—CH_3	
217			
218			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

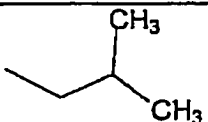
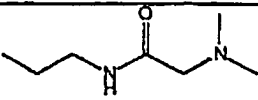
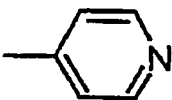
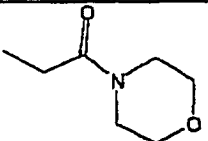

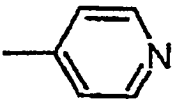
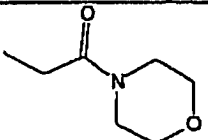
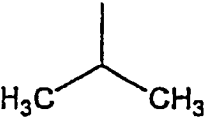
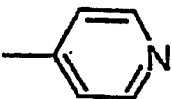
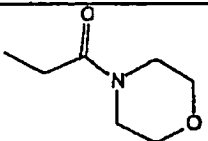
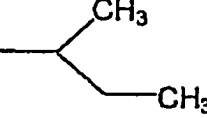
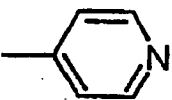
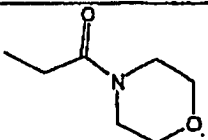
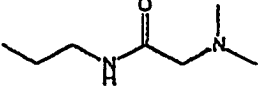
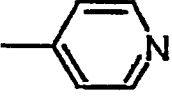


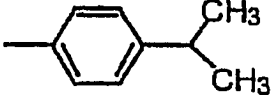
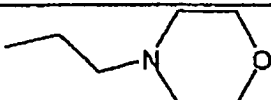
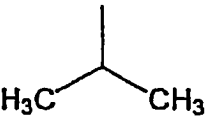
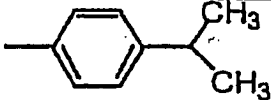
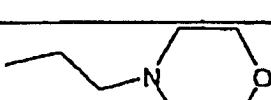
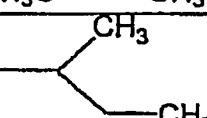
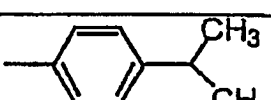
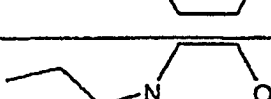
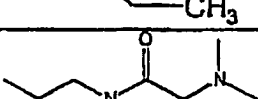
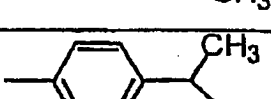
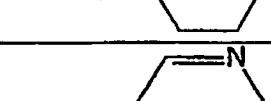
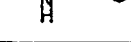
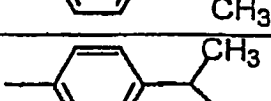
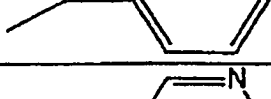

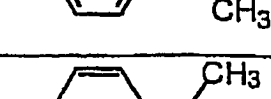
219			
220			
221			
222			
223			
224			
225			
226			
227			
228			
229			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

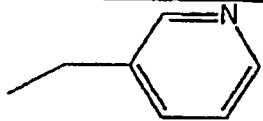
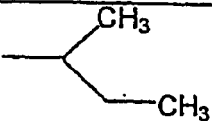
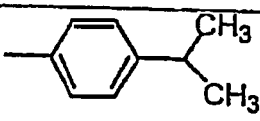
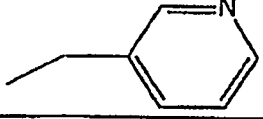
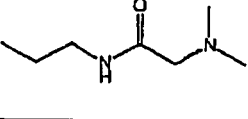
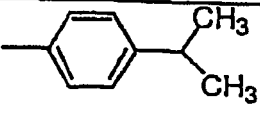
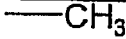
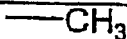
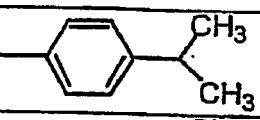
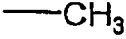
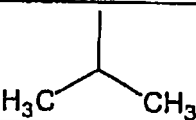
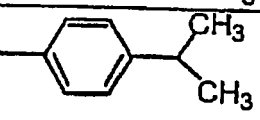
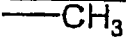
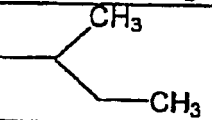
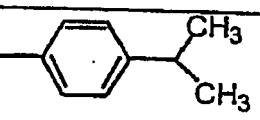

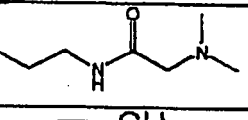
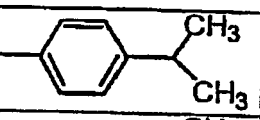
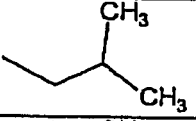
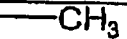
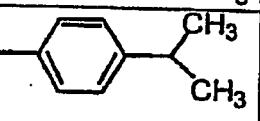
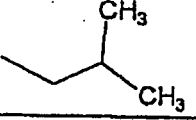
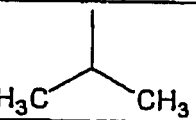
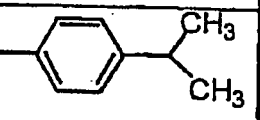
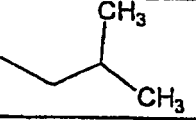
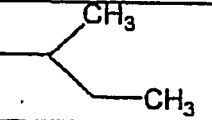
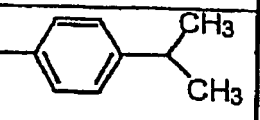
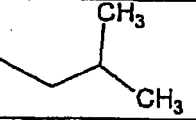
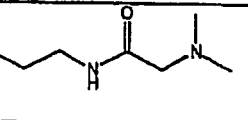
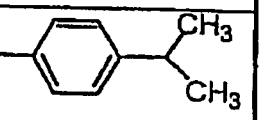
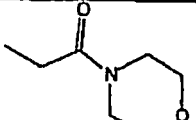

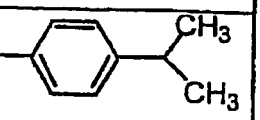
230			
231			
232			
233			
234			
235			
236			
237			
238			
239			
240			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

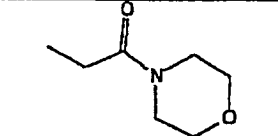
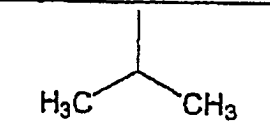
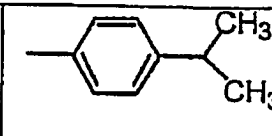
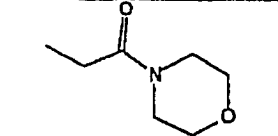
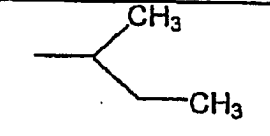
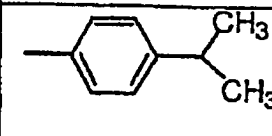
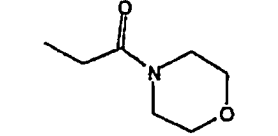
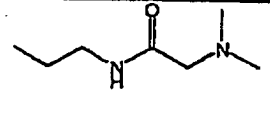
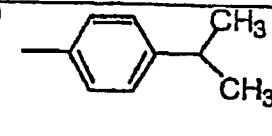
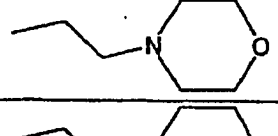
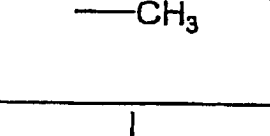
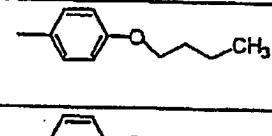
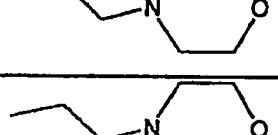
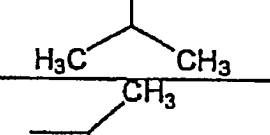
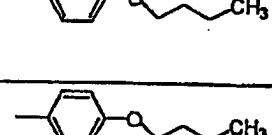
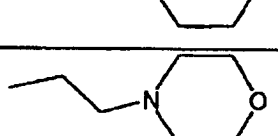
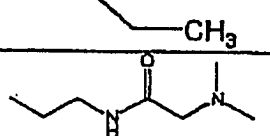
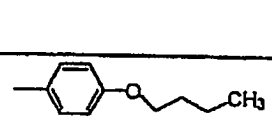
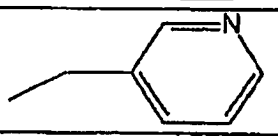
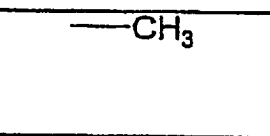
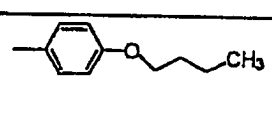
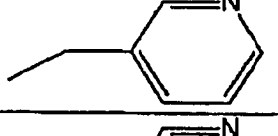
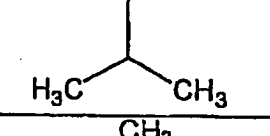
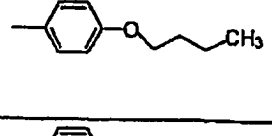
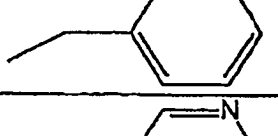
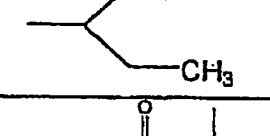
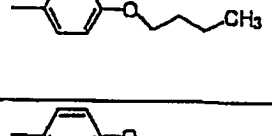
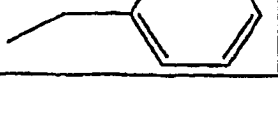
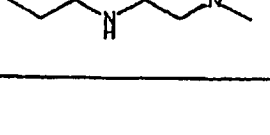
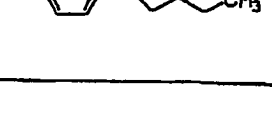



241			
242			
243			
244			
245			
246			
247			
248			
249			
250			
251			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

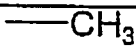
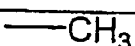
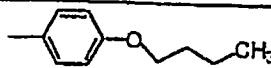
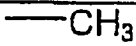
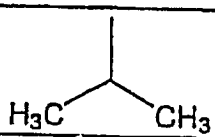
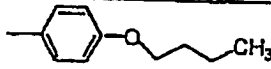

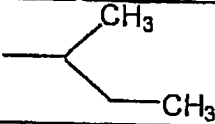
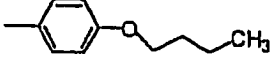
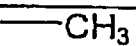
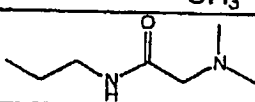
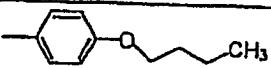
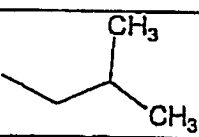
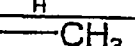
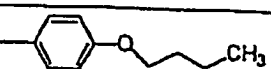
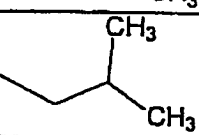
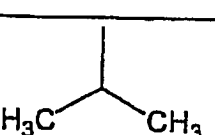
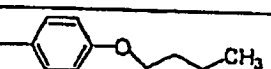
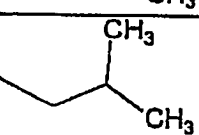
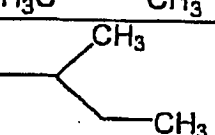
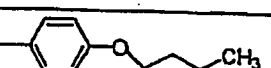
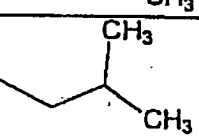
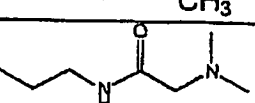
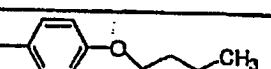
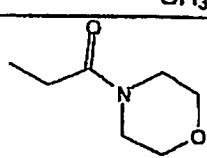
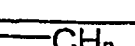
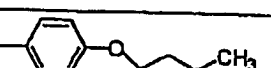
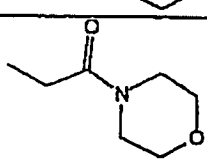
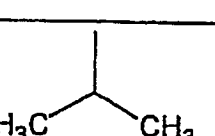
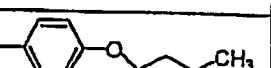
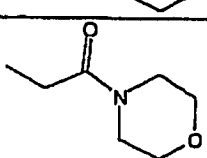
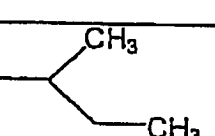
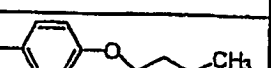
252			
253			
254			
255			
256			
257			
258			
259			
260			
261			
262			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

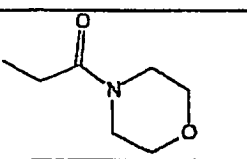
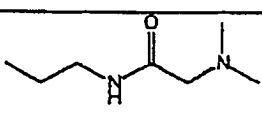
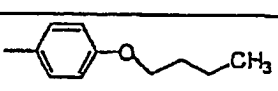
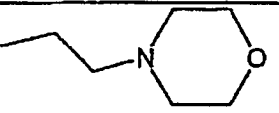
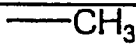
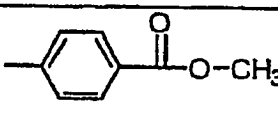
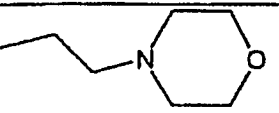
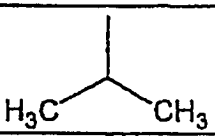
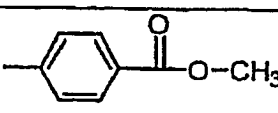
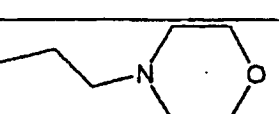
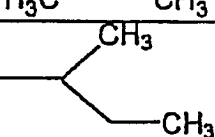
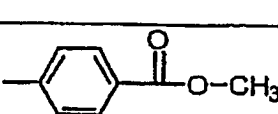

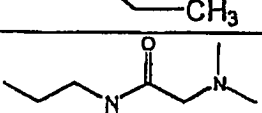
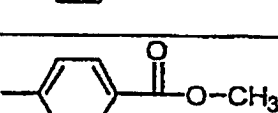
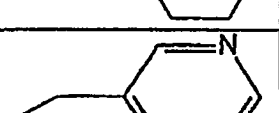
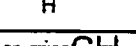
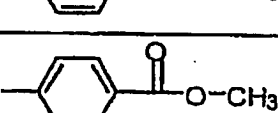
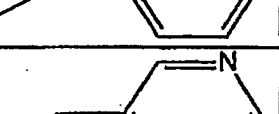
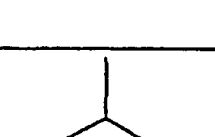
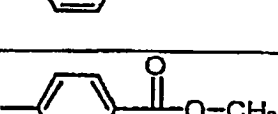
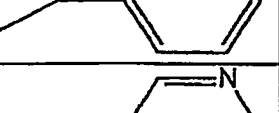
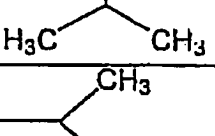

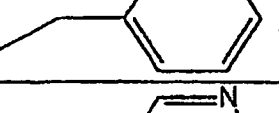
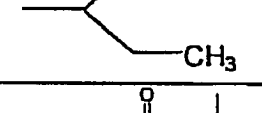
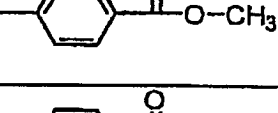

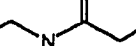
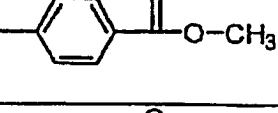

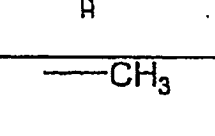
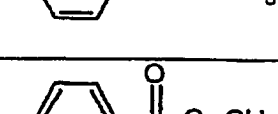
263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			
271			
272			
273			

Tabelle 5 (Fortsetzung)


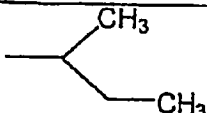
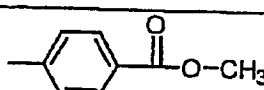

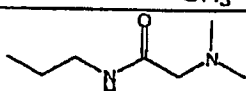
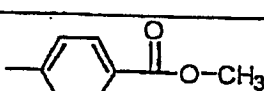
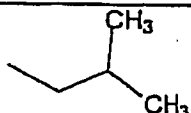

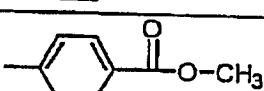
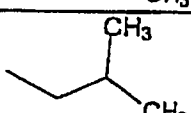
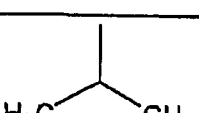
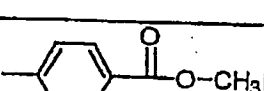
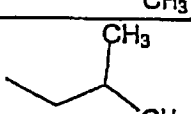
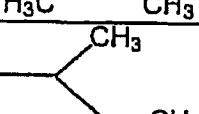
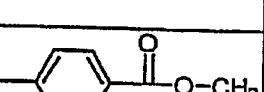
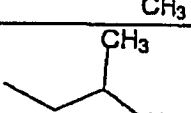
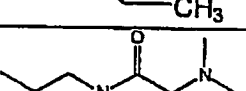
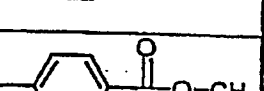
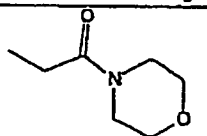

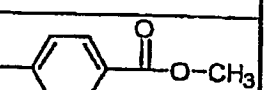
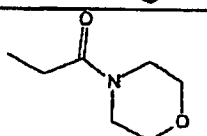
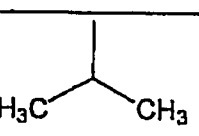
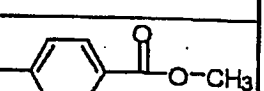
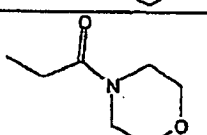
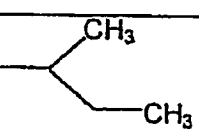
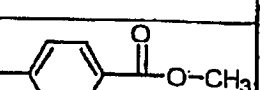
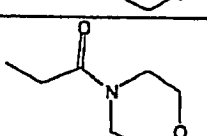
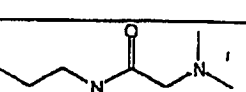
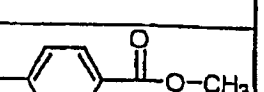
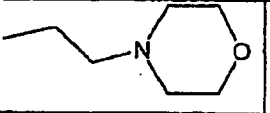
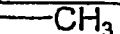
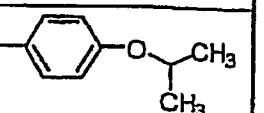
274			
275			
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

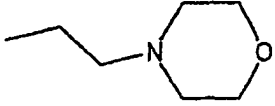
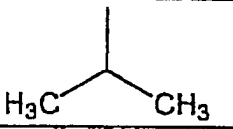
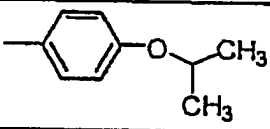
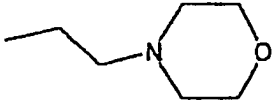
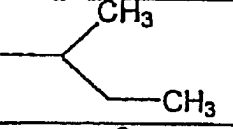
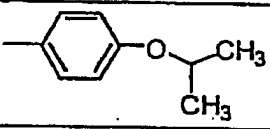
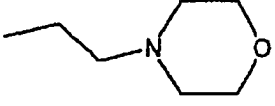
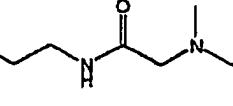
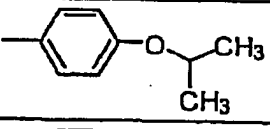
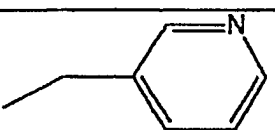
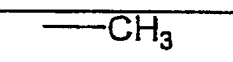
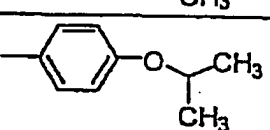
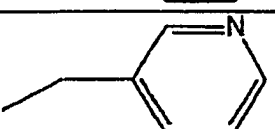
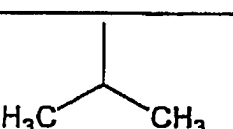
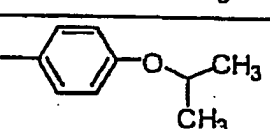
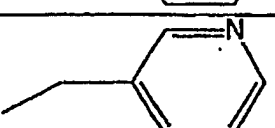
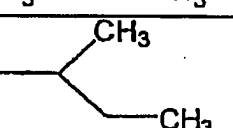
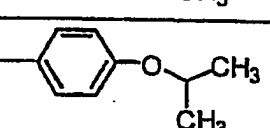
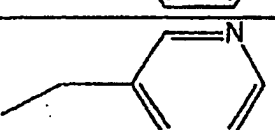
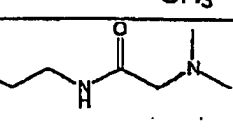
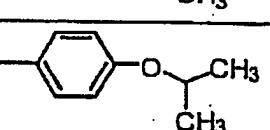
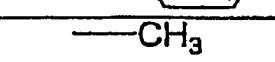
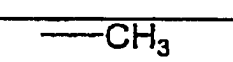
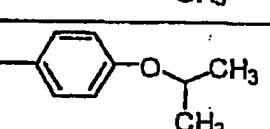
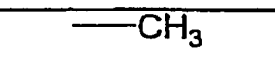
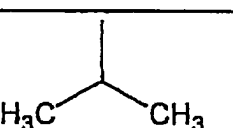
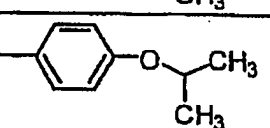
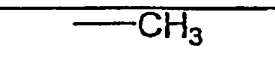
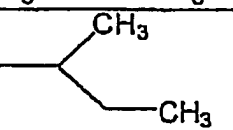
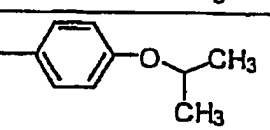
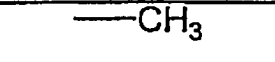
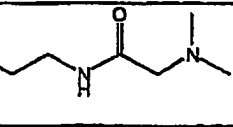
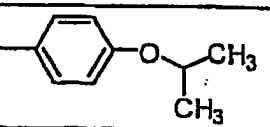
285			
286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			
293			
294			
295			

Tabelle 5 (Fortsetzung)

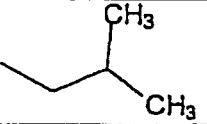

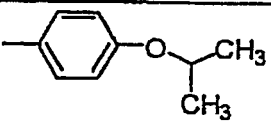
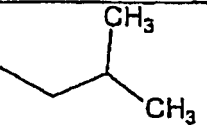
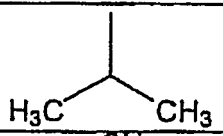
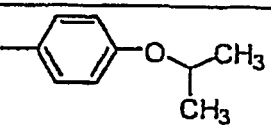
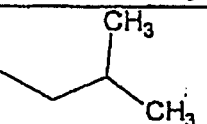
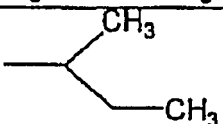
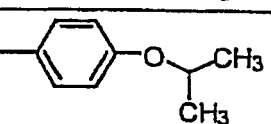
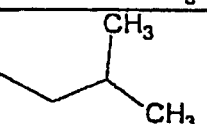
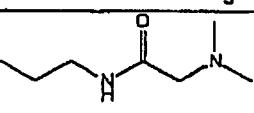
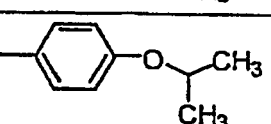
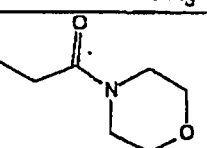
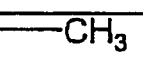
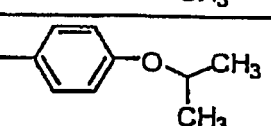
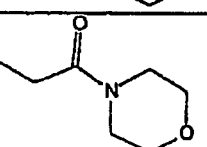
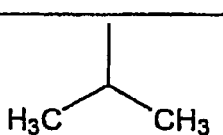
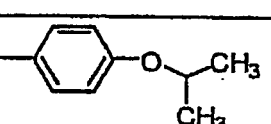
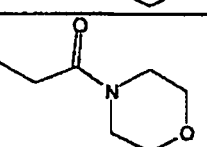
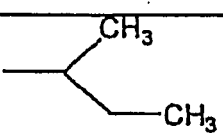
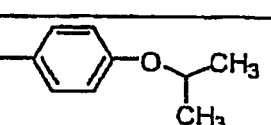
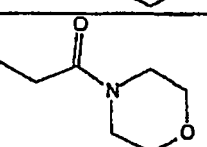
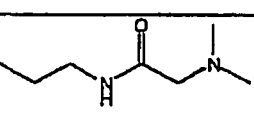
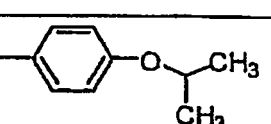
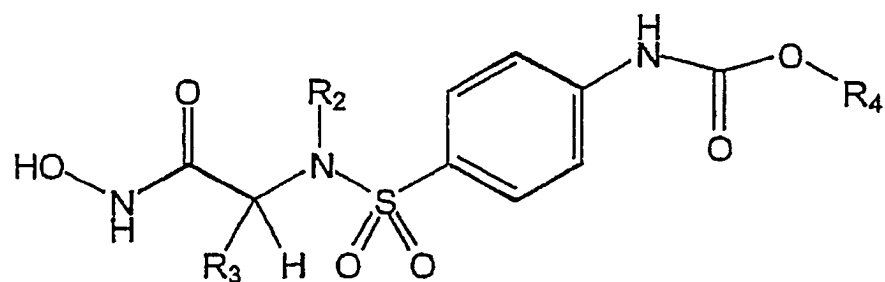
296			
297			
298			
299			
300			
301			
302			
303			

Tabelle 6



Beispiel	R ¹	R ²	R ³
304			
305			
306			
307			
308			
309			
310			
311			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

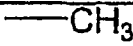
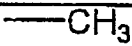
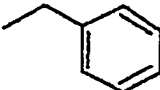
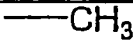
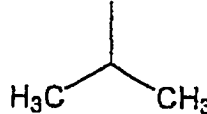
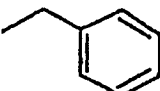

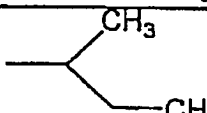
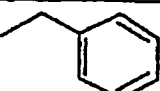
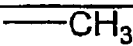
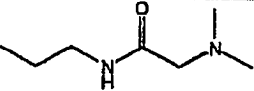
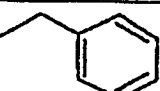
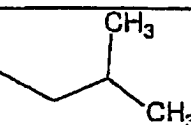
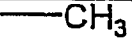
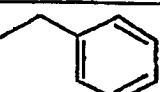
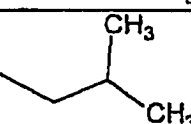
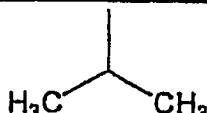
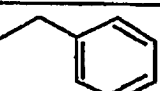
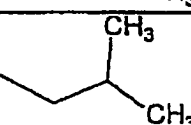
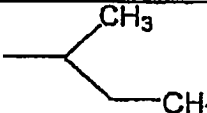
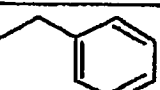
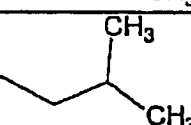
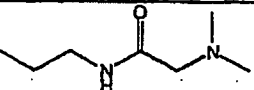
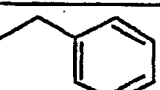
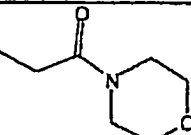
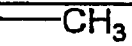
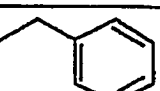
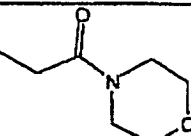
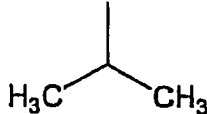
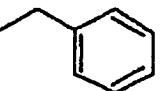
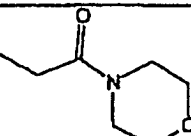
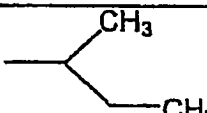
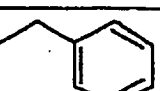
312			
313			
314			
315			
316			
317			
318			
319			
320			
321			
322			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

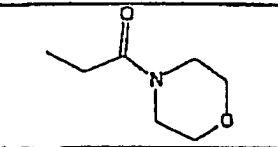
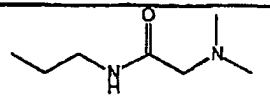
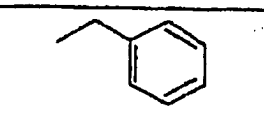
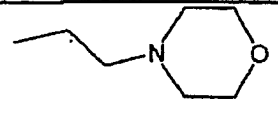
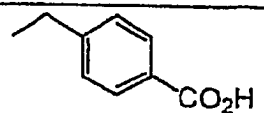
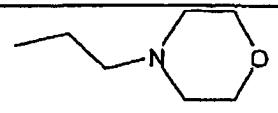
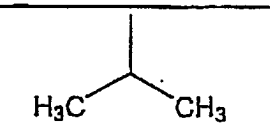
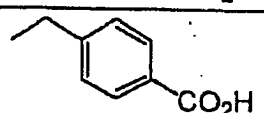
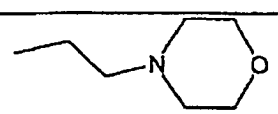
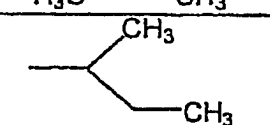
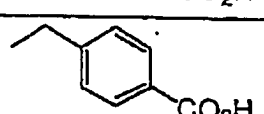
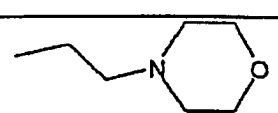
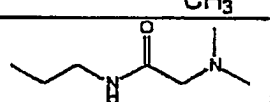
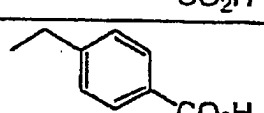
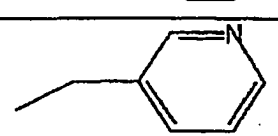
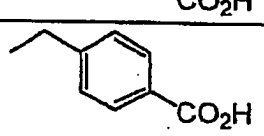
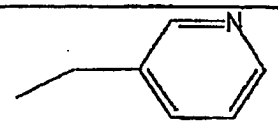
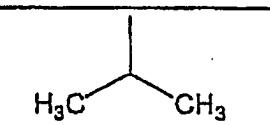
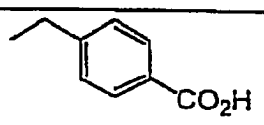
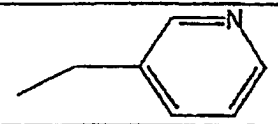
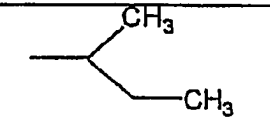
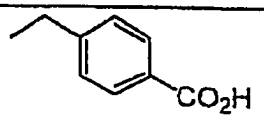
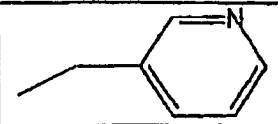
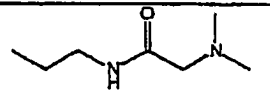
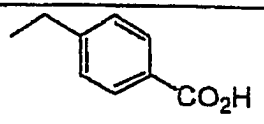
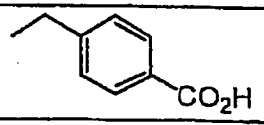
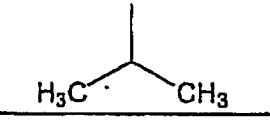
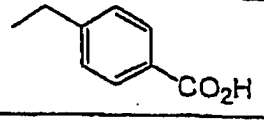
323			
324		—CH_3	
325			
326			
327			
328		—CH_3	
329			
330			
331			
332	—CH_3	—CH_3	
333	—CH_3		

Tabelle 6 (Fortsetzung)

334			
335			
336			
337			
338			
339			
340			
341			
342			
343			
344			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

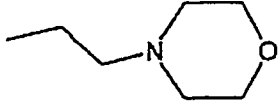
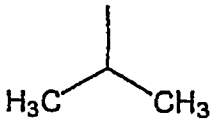
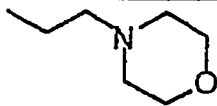
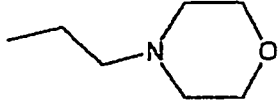
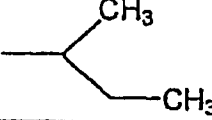
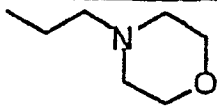
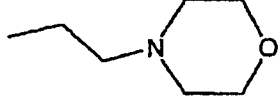
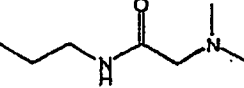
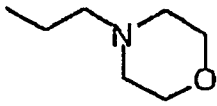
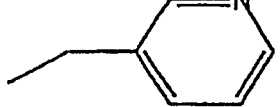

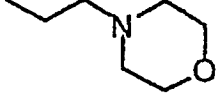
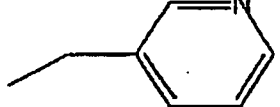
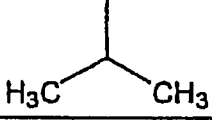
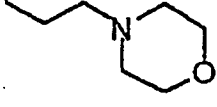
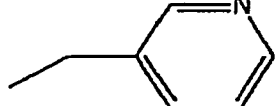
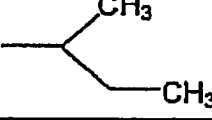
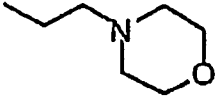
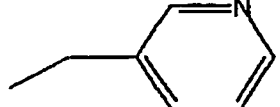
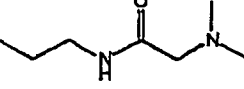
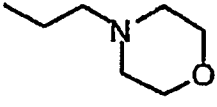

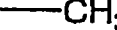
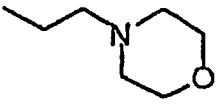
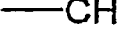
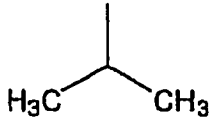
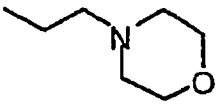
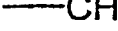
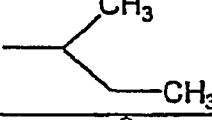
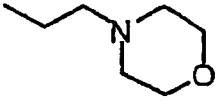
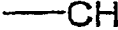
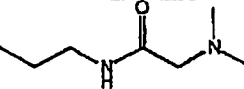
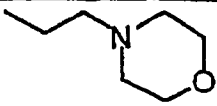
345			
346			
347			
348			
349			
350			
351			
352			
353			
354			
355			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

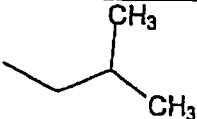
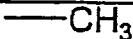
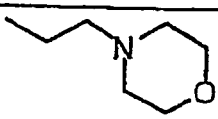
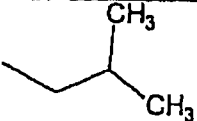
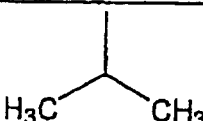
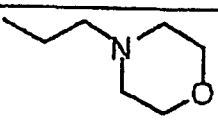
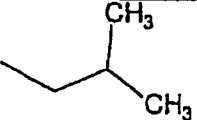
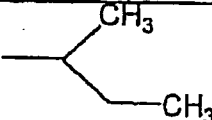
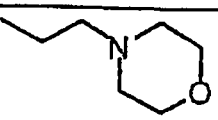
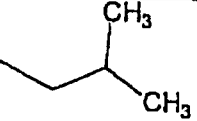
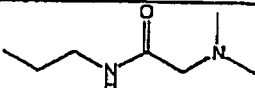
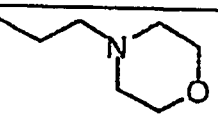
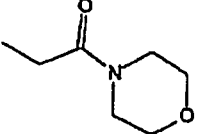

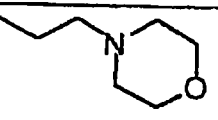
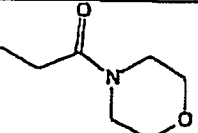
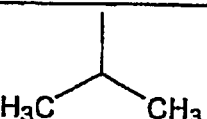
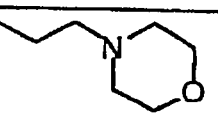
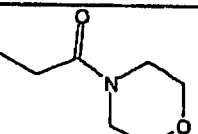
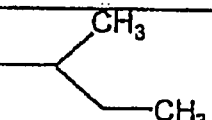
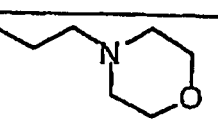
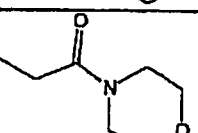
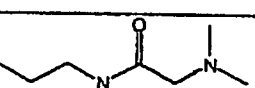
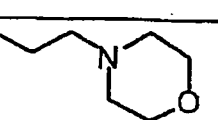


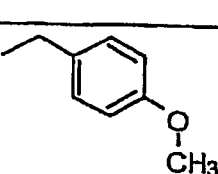
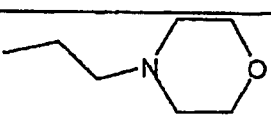
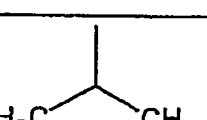
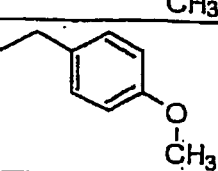
356			
357			
358			
359			
360			
361			
362			
363			
364			
365			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

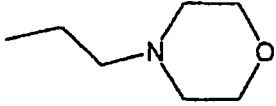
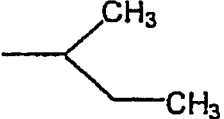
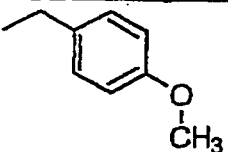
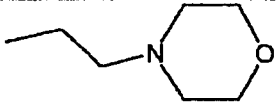
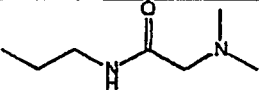
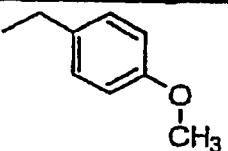
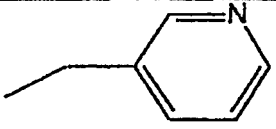

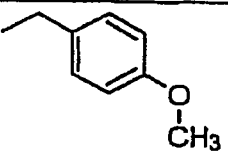
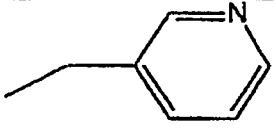
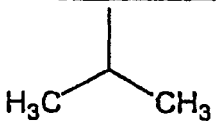
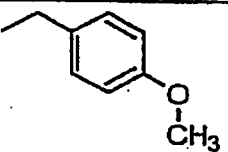
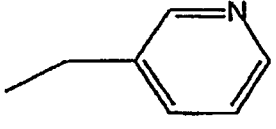
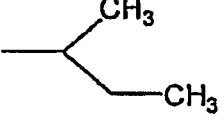
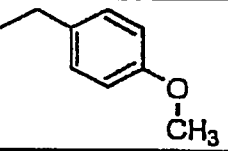
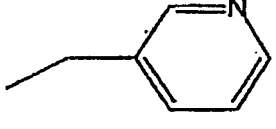
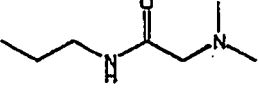
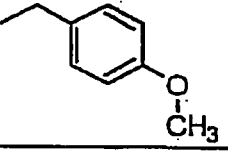


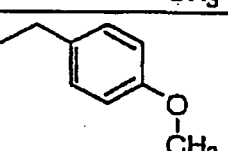
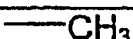
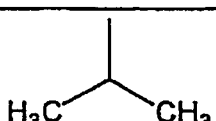
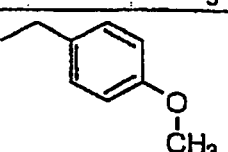

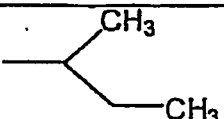
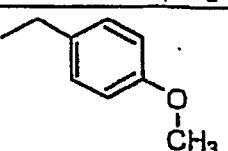
366			
367			
368			
369			
370			
371			
372			
373			
374			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

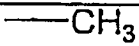
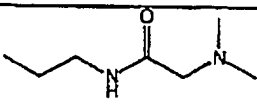
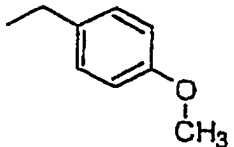
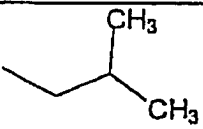
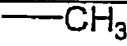
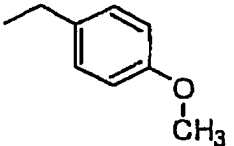
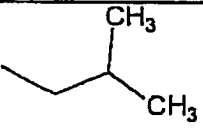
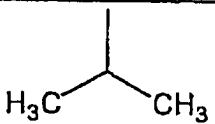
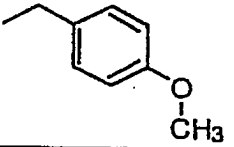
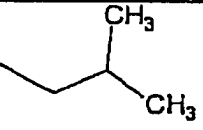
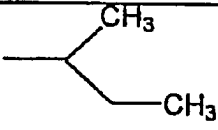
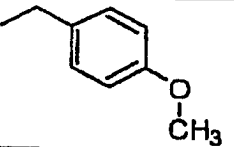
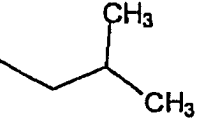
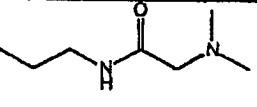
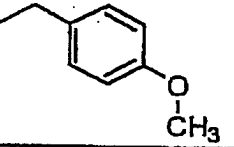
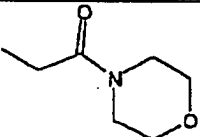
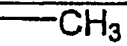
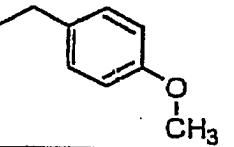
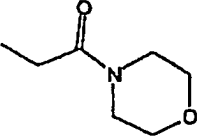
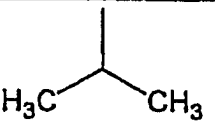
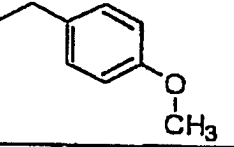
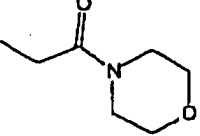
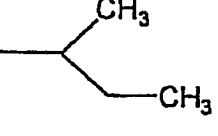
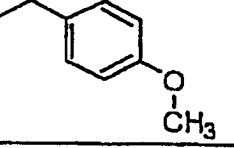
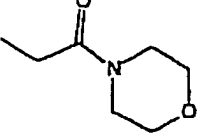
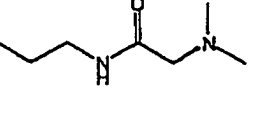
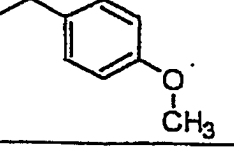
375			
376			
377			
378			
379			
380			
381			
382			
383			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

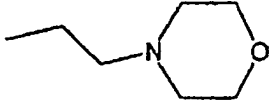

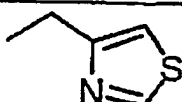
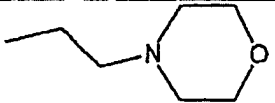
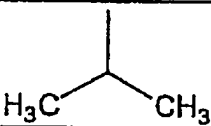
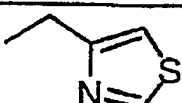

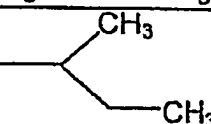
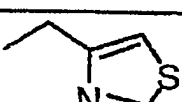

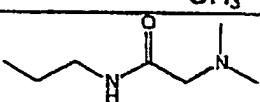

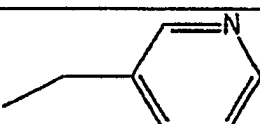

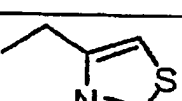
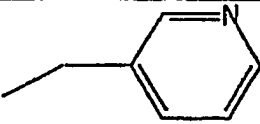
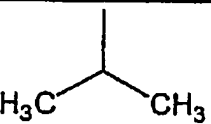
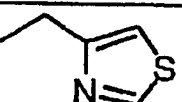
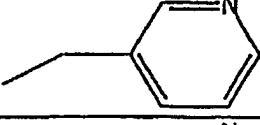
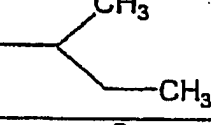
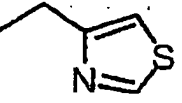
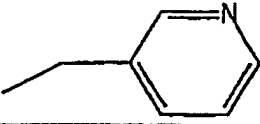
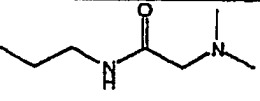
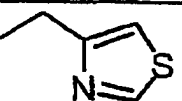

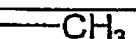
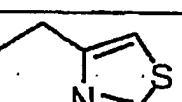
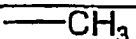
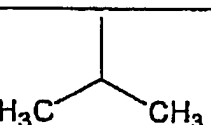
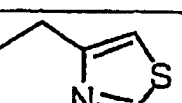
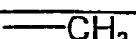
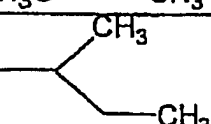
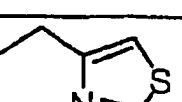
384			
385			
386			
387			
388			
389			
390			
391			
392			
393			
394			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

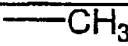
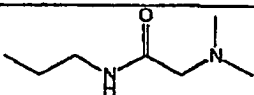
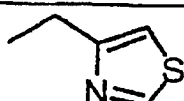
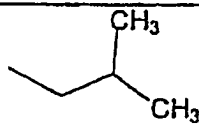

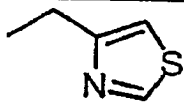
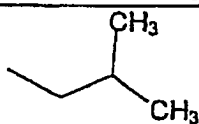
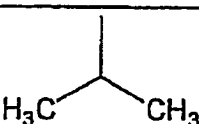
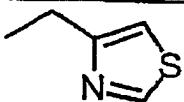
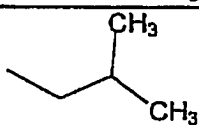
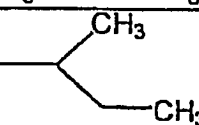
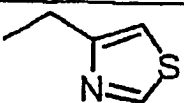
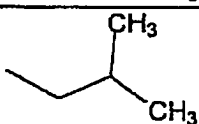
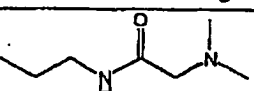
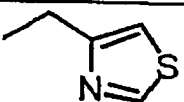
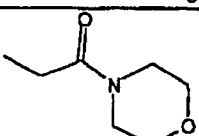
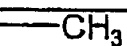
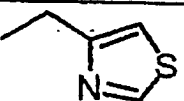
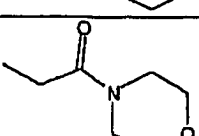
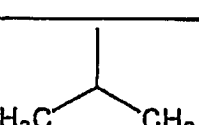
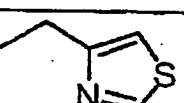
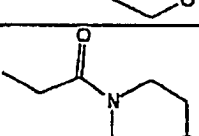
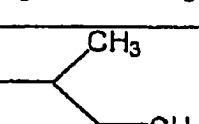
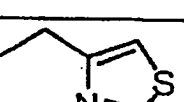
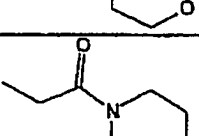
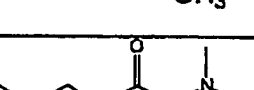
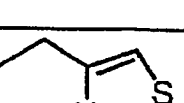

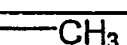
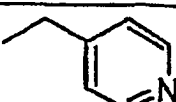
395			
396			
397			
398			
399			
400			
401			
402			
403			
404			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

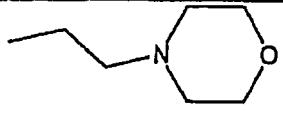
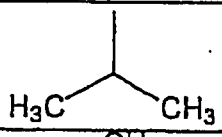
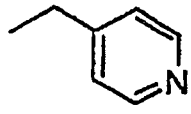
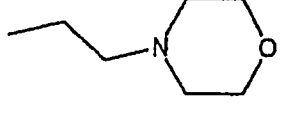
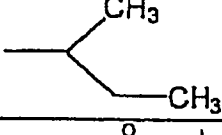
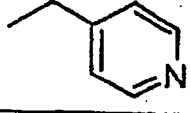
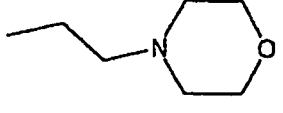
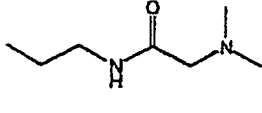
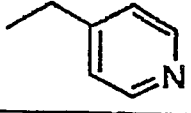
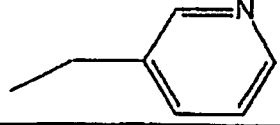
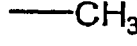
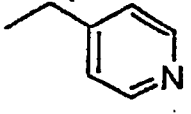
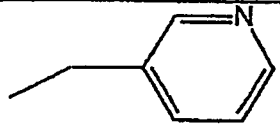
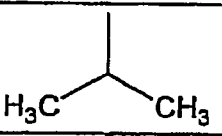
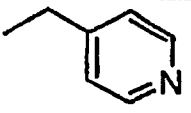
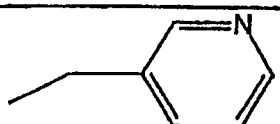
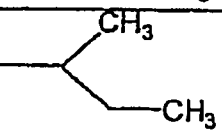
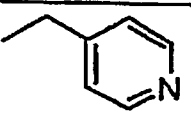
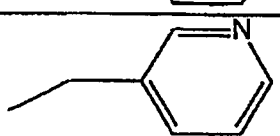
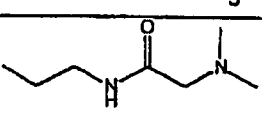
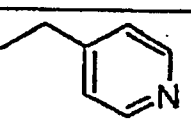
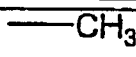
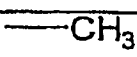
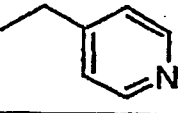
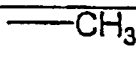
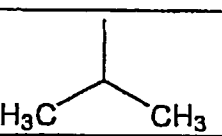
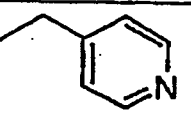
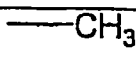
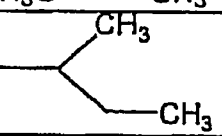
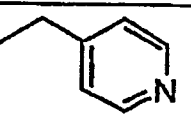
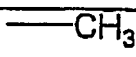
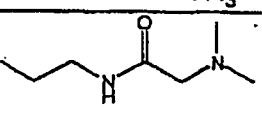
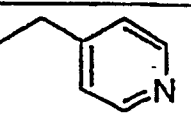
405			
406			
407			
408			
409			
410			
411			
412			
413			
414			
415			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

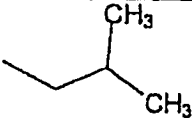
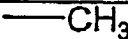
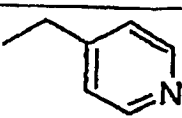
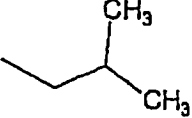
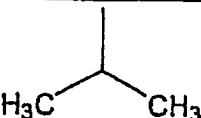
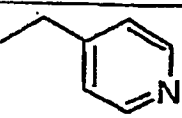
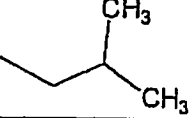
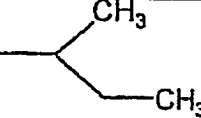
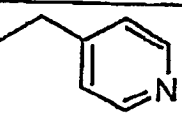
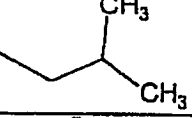
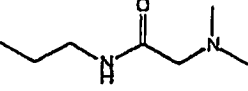
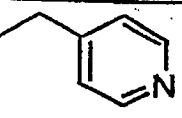
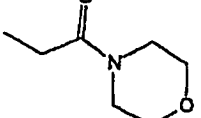
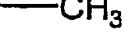
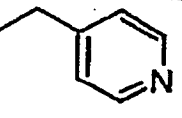
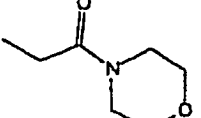
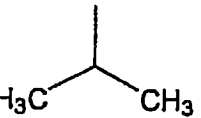
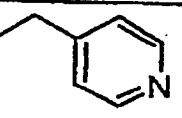
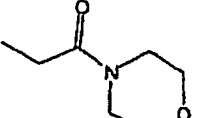
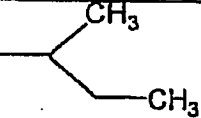
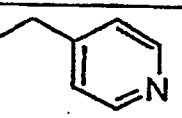
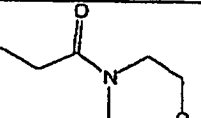
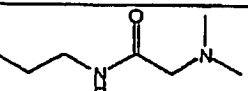
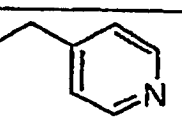
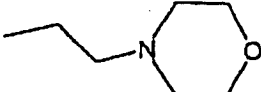

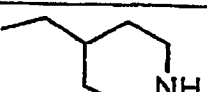
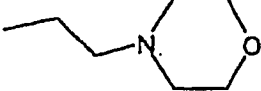
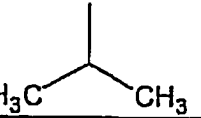
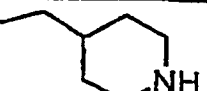
416			
417			
418			
419			
420			
421			
422			
423			
424			
425			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

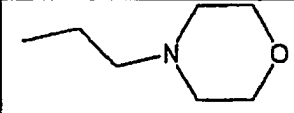
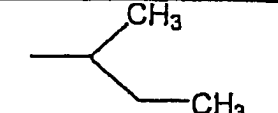
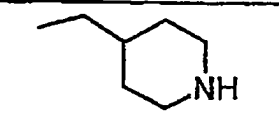
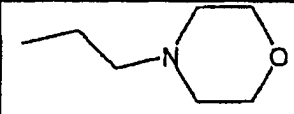
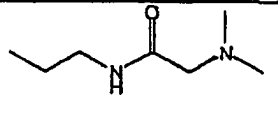
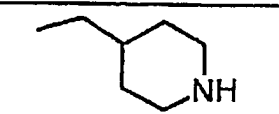
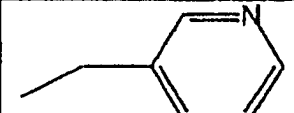
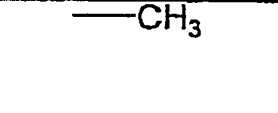
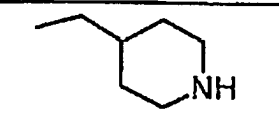
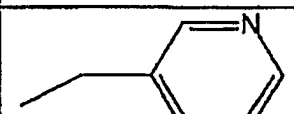
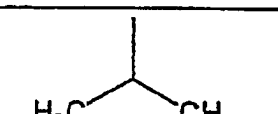
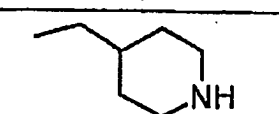
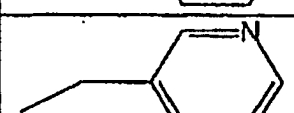
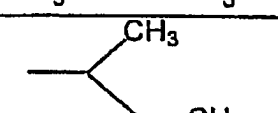
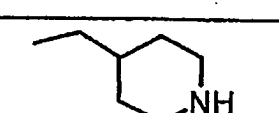
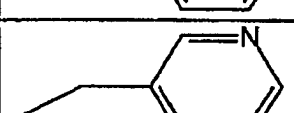
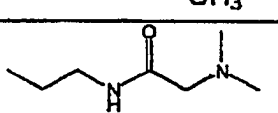
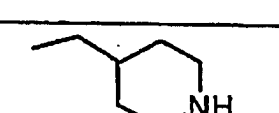
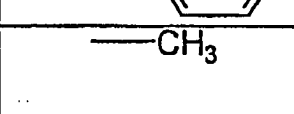
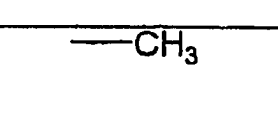
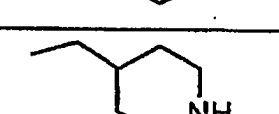
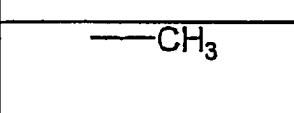
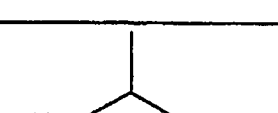
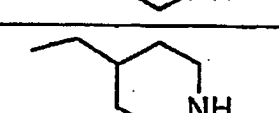
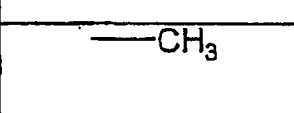
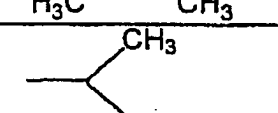
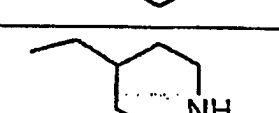
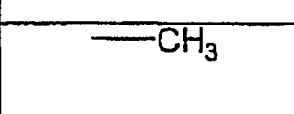
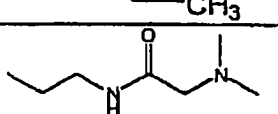
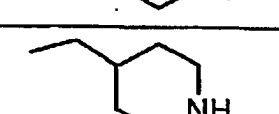
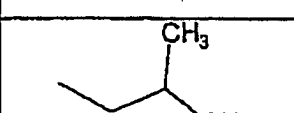
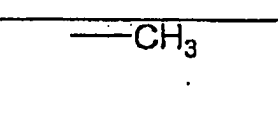
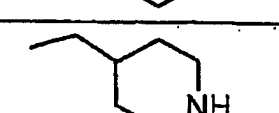
426			
427			
428			
429			
430			
431			
432			
433			
434			
435			
436			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

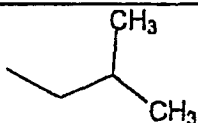
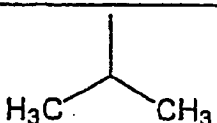
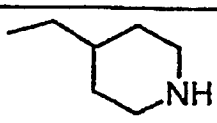
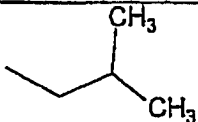
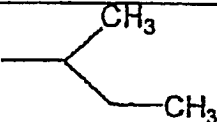
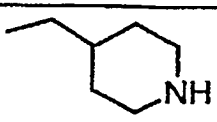
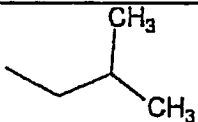
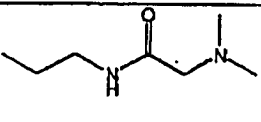
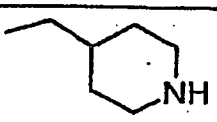
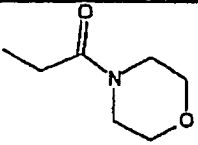
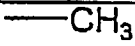
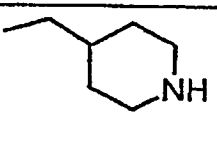
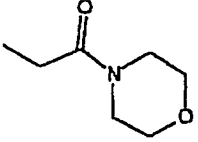
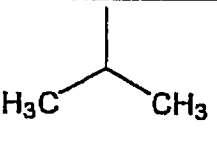
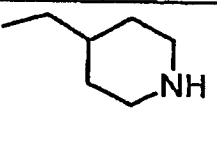
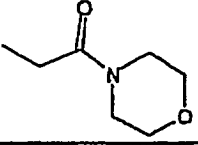
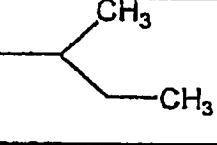
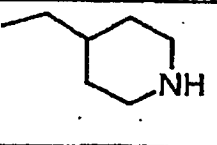
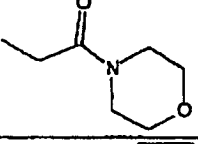
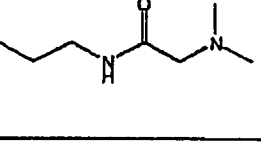
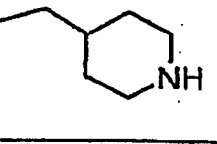
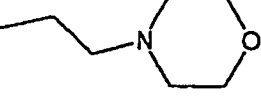
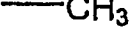
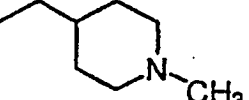
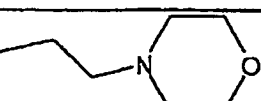
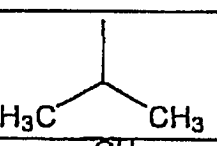
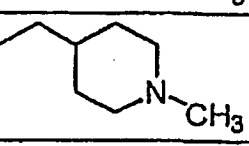
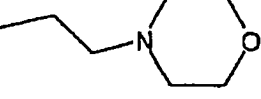
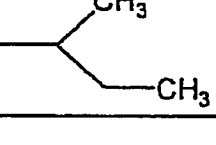
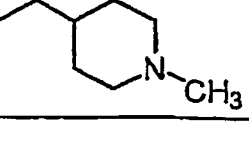
437			
438			
439			
440			
441			
442			
443			
444			
445			
446			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

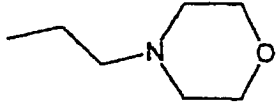
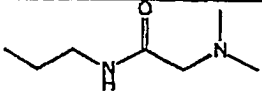
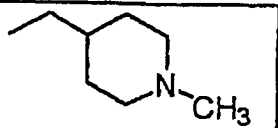
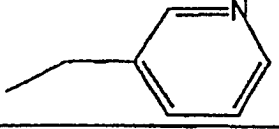
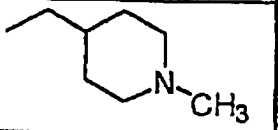
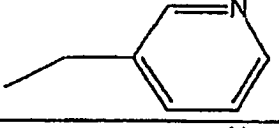
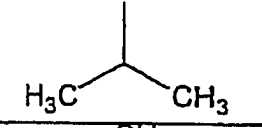
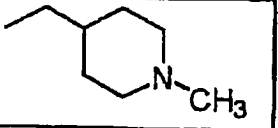
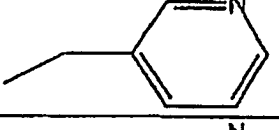
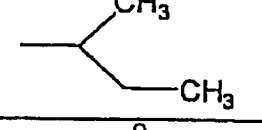
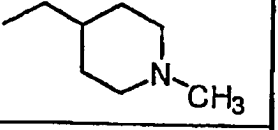
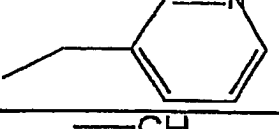
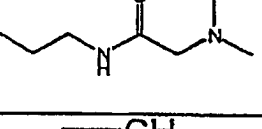
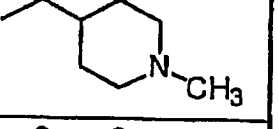
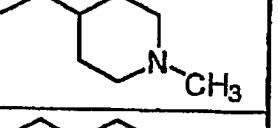
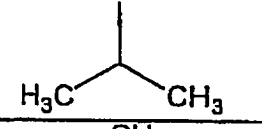
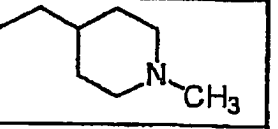
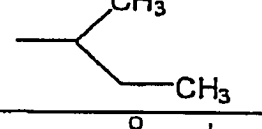
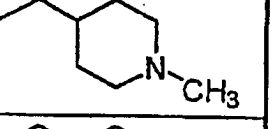
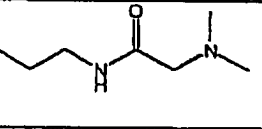
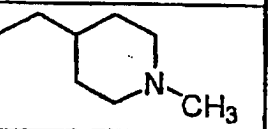
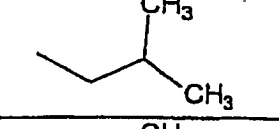
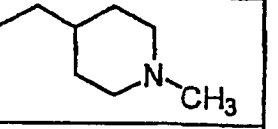
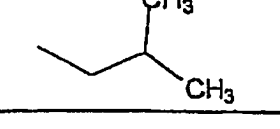
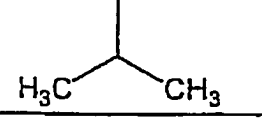
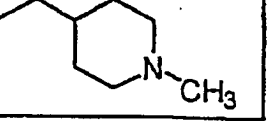
447			
448		—CH_3	
449			
450			
451			
452	—CH_3	—CH_3	
453	—CH_3		
454	—CH_3		
455	—CH_3		
456		—CH_3	
457			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

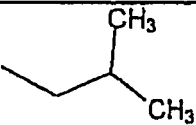
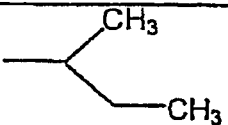
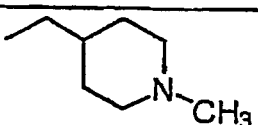
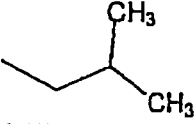
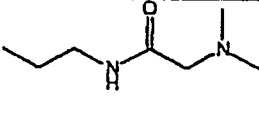
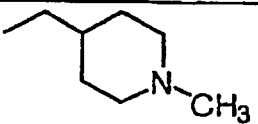
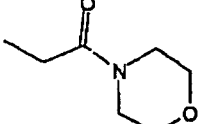
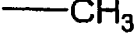
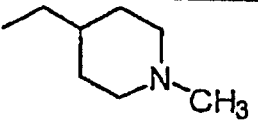
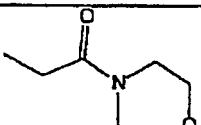
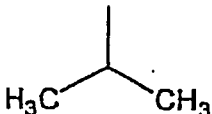
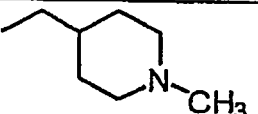
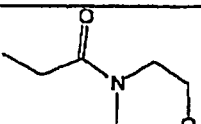
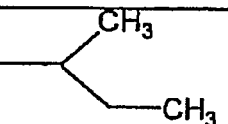
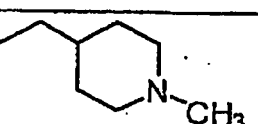
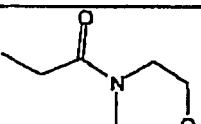
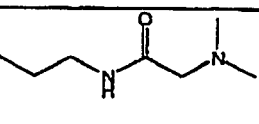
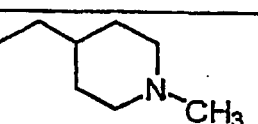
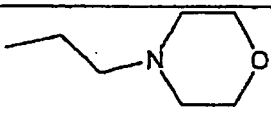

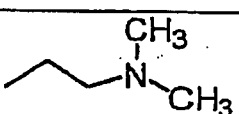
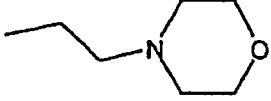
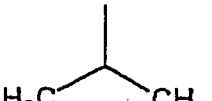
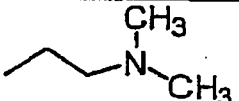
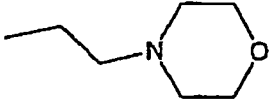
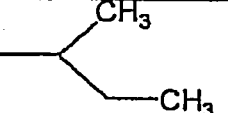
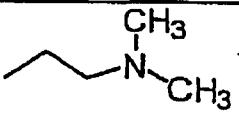
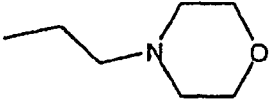
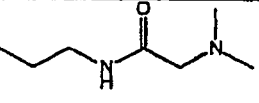
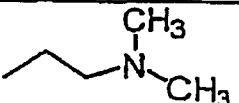
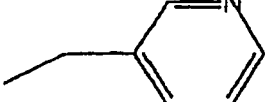

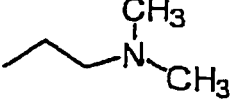
458			
459			
460			
461			
462			
463			
464			
465			
466			
467			
468			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

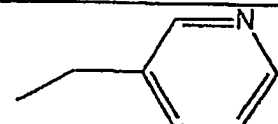
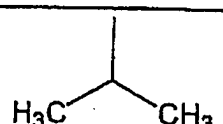
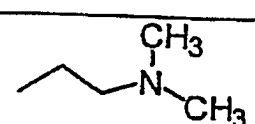
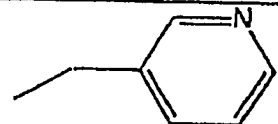
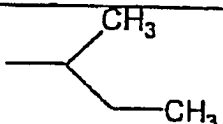
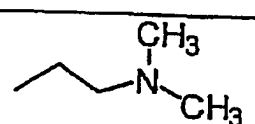
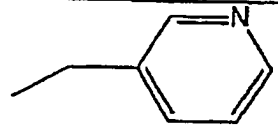
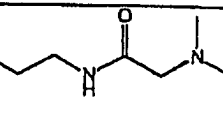
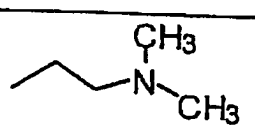
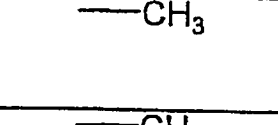
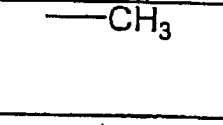
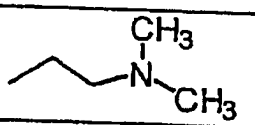
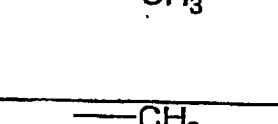
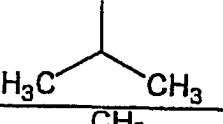
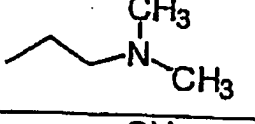
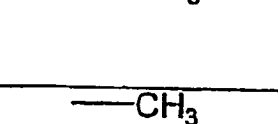
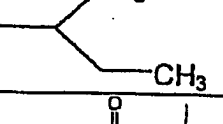
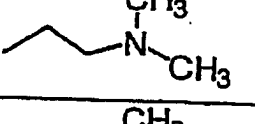
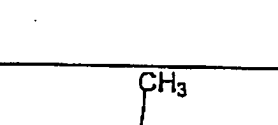
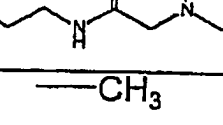
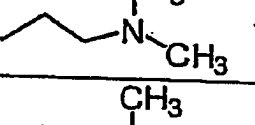
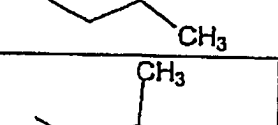

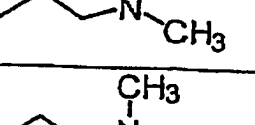
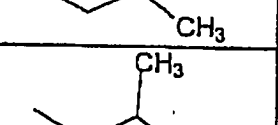
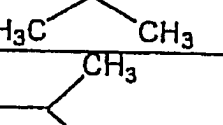
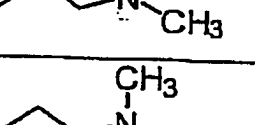
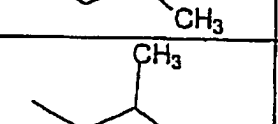
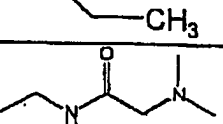
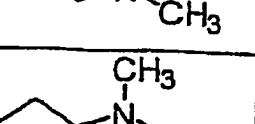
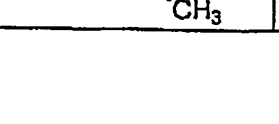
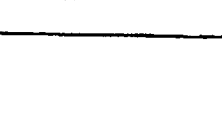
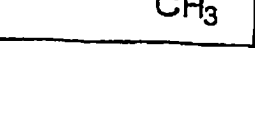
469			
470			
471			
472			
473			
474			
475			
476			
477			
478			
479			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

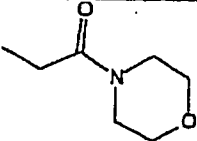
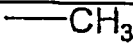
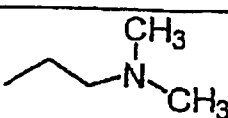
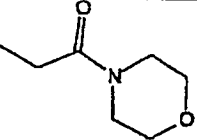
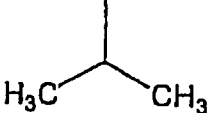
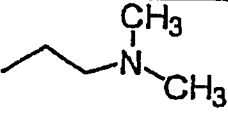
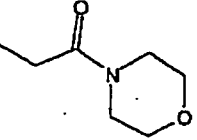
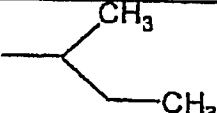
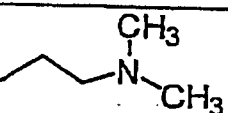
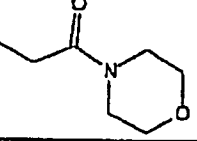
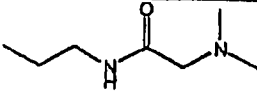
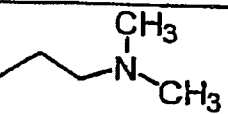
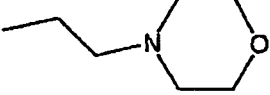
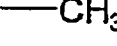
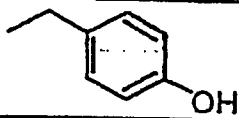
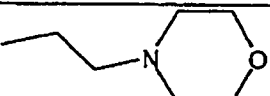
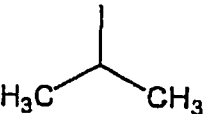
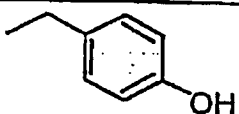

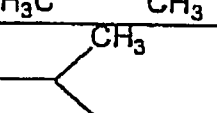
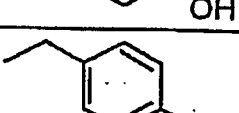
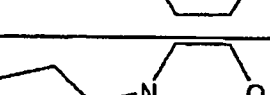

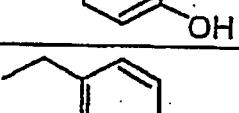
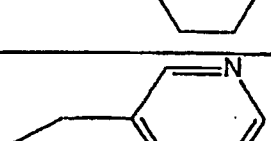
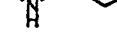
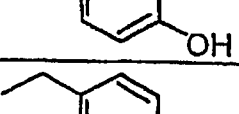
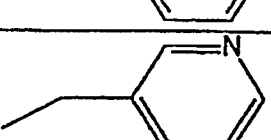
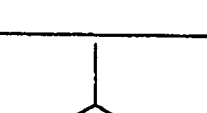
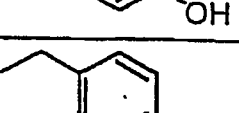
480			
481			
482			
483			
484			
485			
486			
487			
488			
489			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

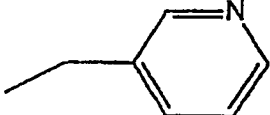
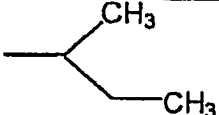
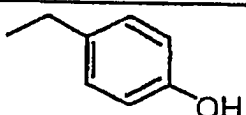
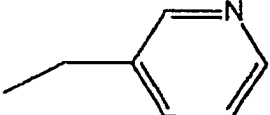
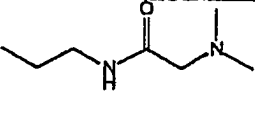
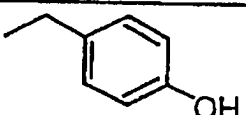
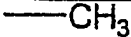

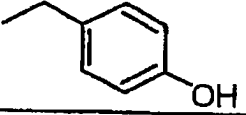

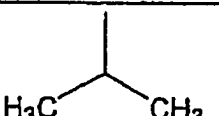
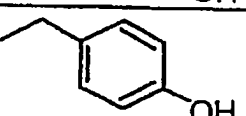
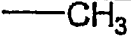
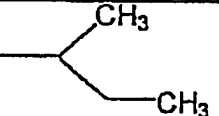
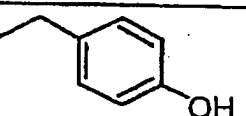
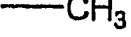
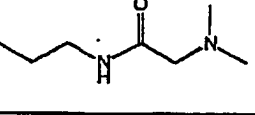
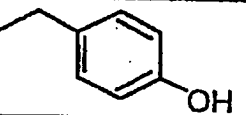
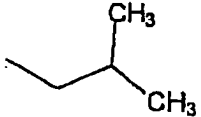

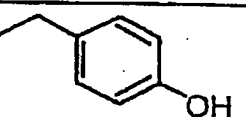
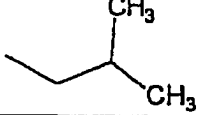
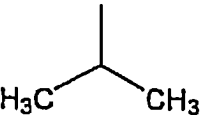
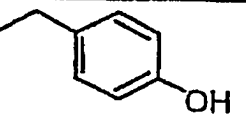
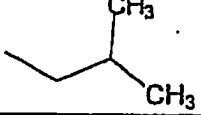
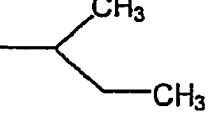
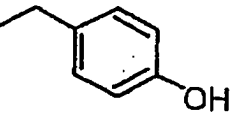
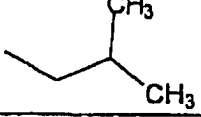
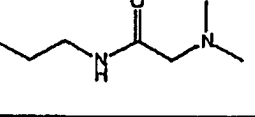
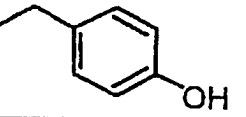
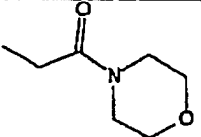

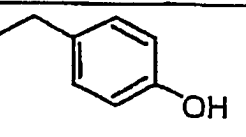
490			
491			
492			
493			
494			
495			
496			
497			
498			
499			
500			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

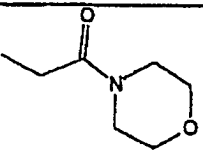
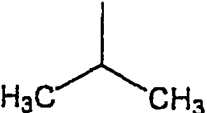
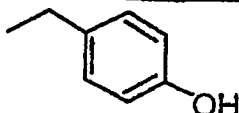
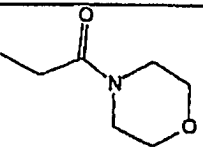
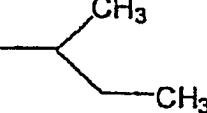
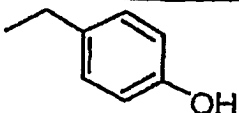
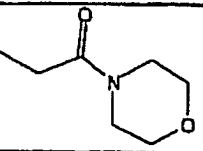
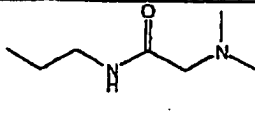
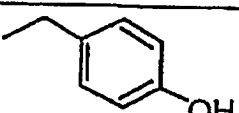
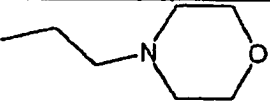
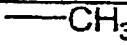
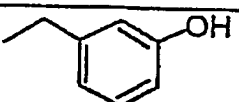
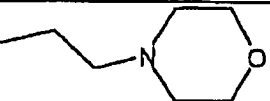
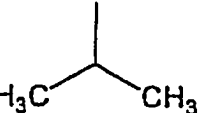
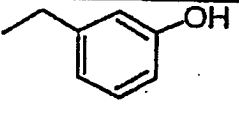

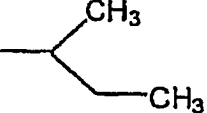
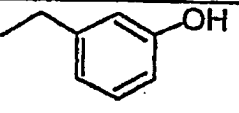

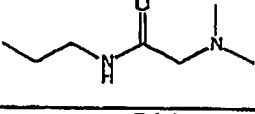
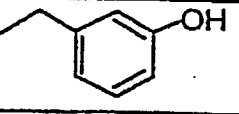
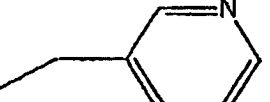

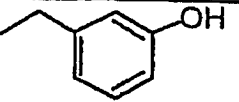
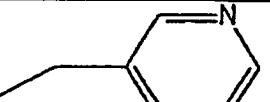
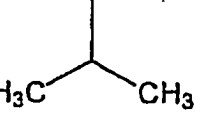
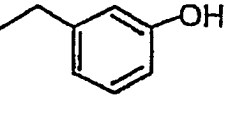
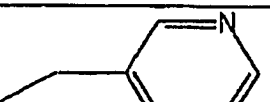
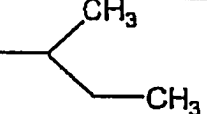
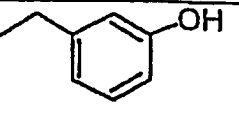
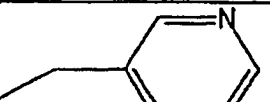
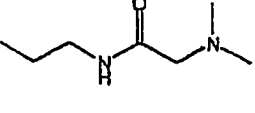
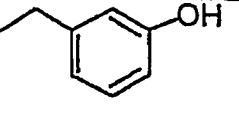
501			
502			
503			
504			
505			
506			
507			
508			
509			
510			
511			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

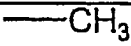
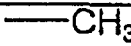
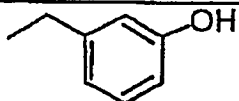
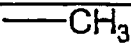
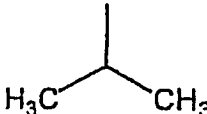
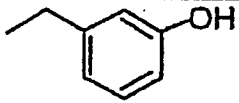
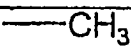
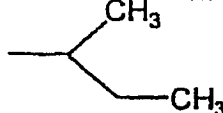
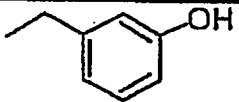
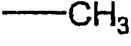
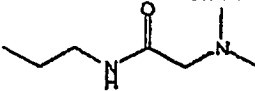
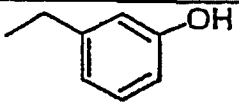
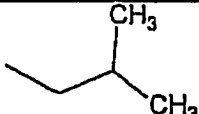

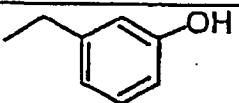
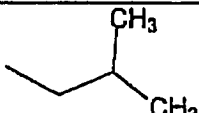
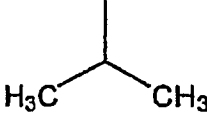
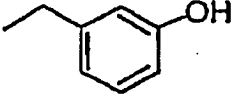
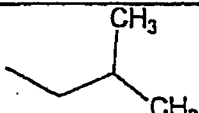
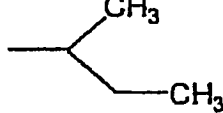
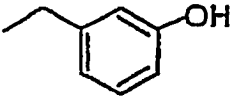
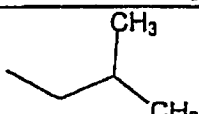
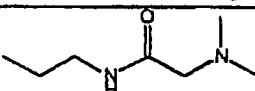
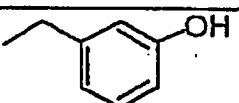
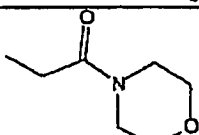
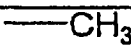
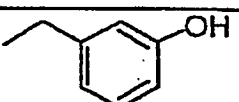
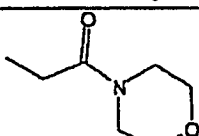
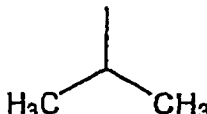
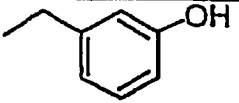
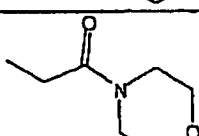
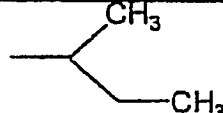
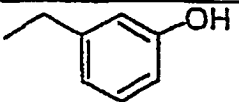
512			
513			
514			
515			
516			
517			
518			
519			
520			
521			
522			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

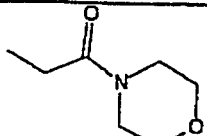
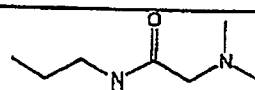
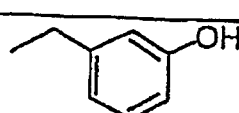
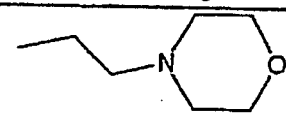
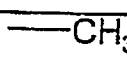
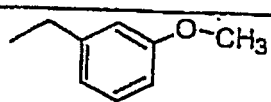
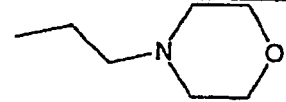
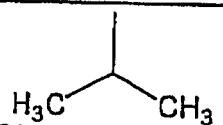
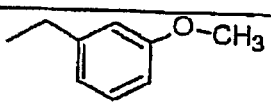

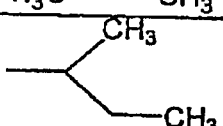
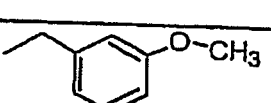

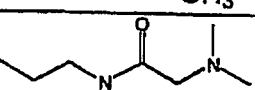
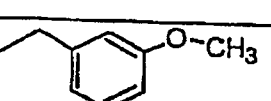
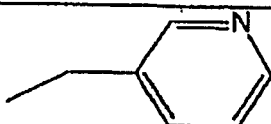

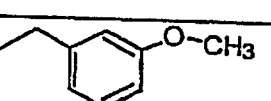
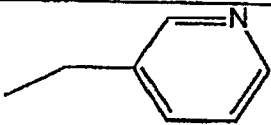
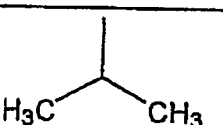
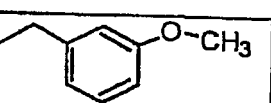
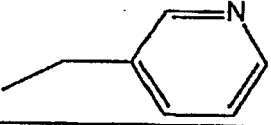
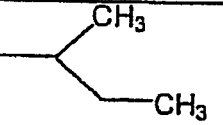
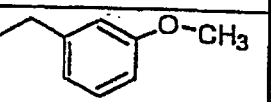
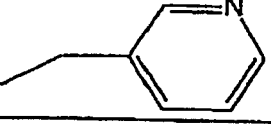
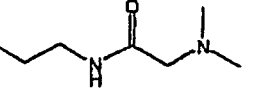
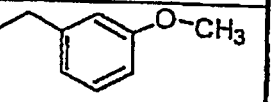
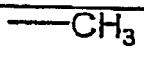
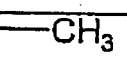
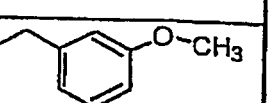
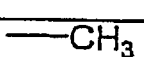
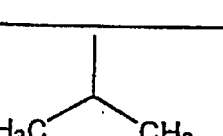
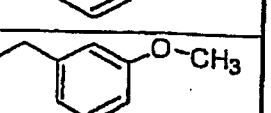
523			
524			
525			
526			
527			
528			
529			
530			
531			
532			
533			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

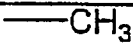
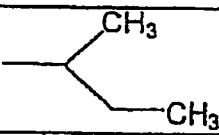
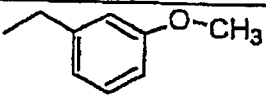
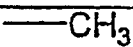
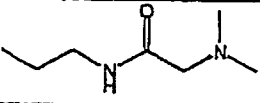
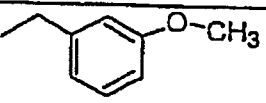
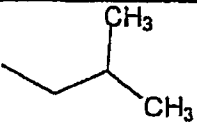

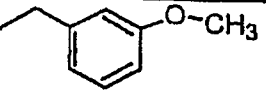
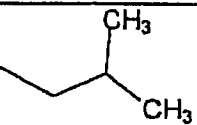
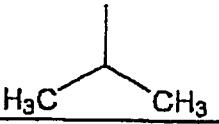
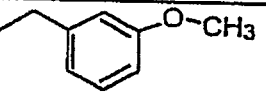
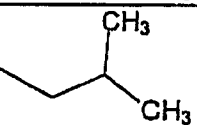
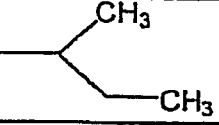
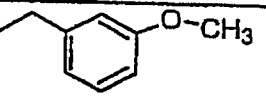
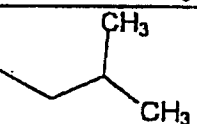
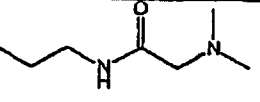
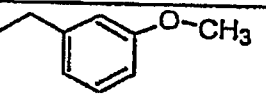
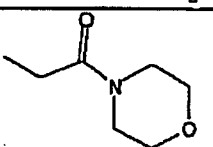
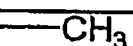
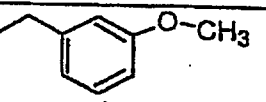
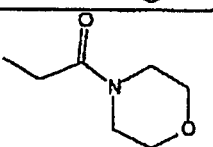
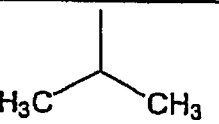
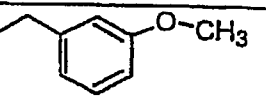
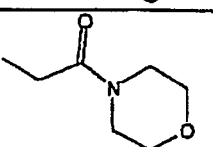
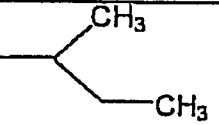
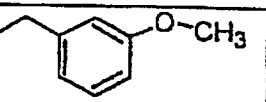
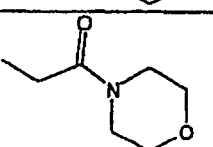
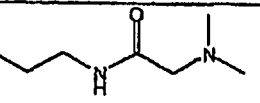
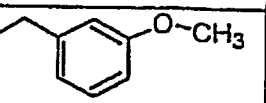
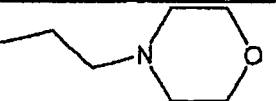

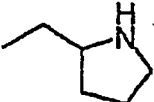
534			
535			
536			
537			
538			
539			
540			
541			
542			
543			
544			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

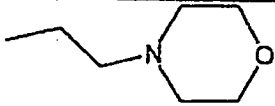
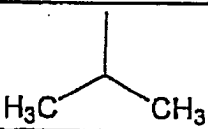
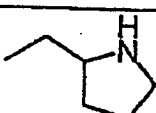
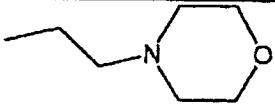
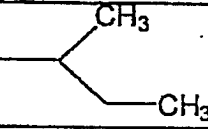
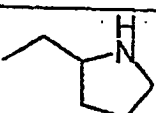
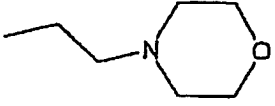
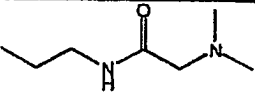
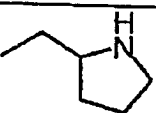
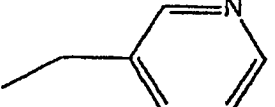
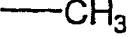
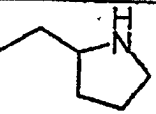
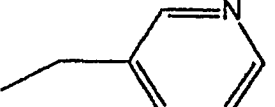
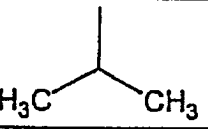
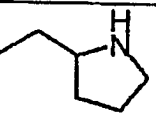
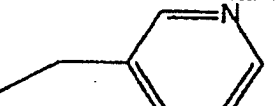
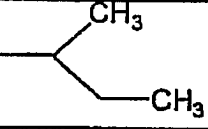
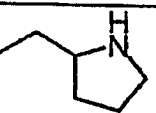

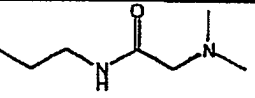
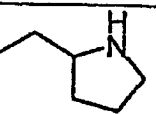


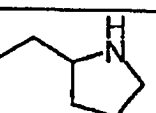

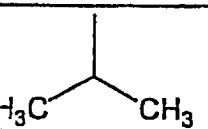
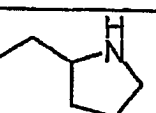
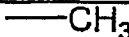
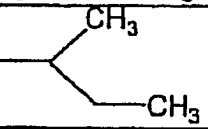
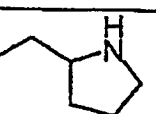
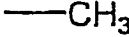
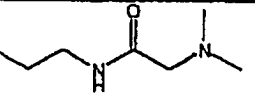
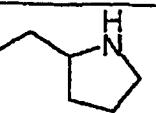
545			
546			
547			
548			
549			
550			
551			
552			
553			
554			
555			

Tabelle 6 (Fortsetzung)

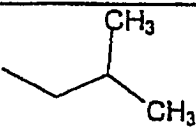
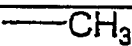
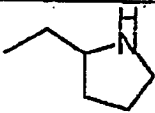
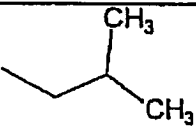
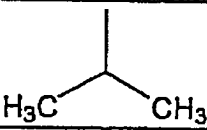
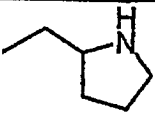
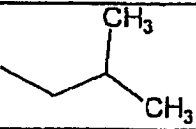
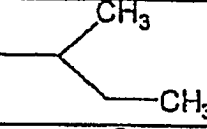
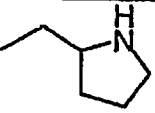
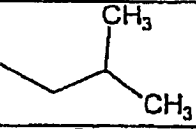
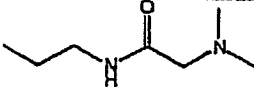
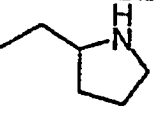
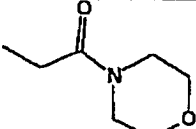

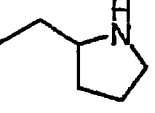
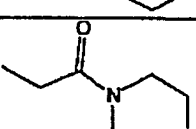
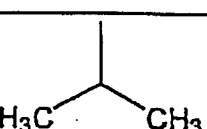
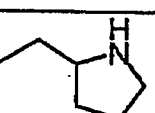
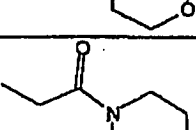
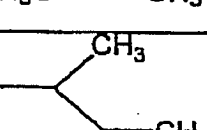
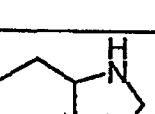
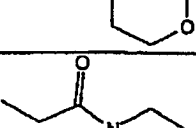

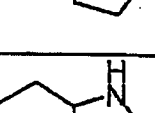
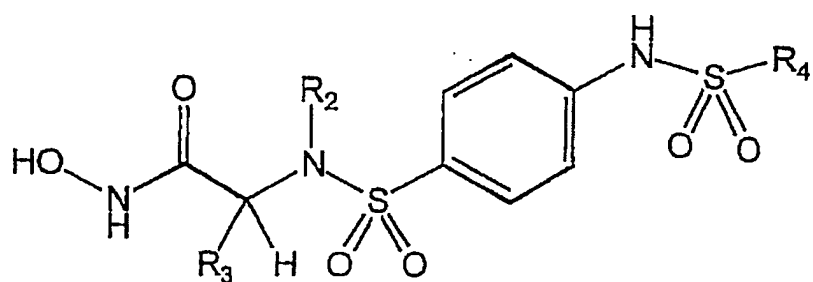
556			
557			
558			
559			
560			
561			
562			
563			

Tabelle 7



Beispiel	R ²	R ³	R ⁴
564			
565			
566			
567			
568			
569			
570			
571			
572			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

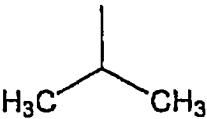
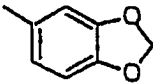
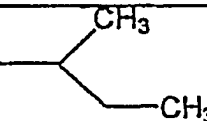
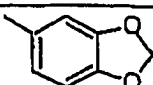
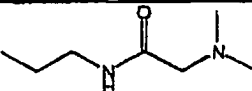
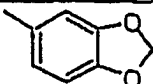
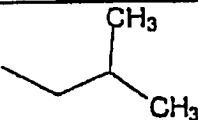
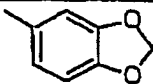
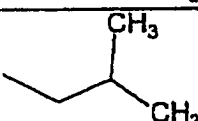
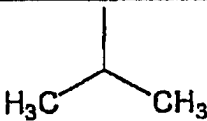
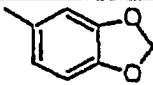
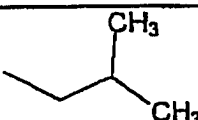
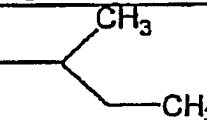
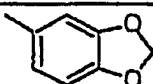
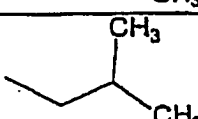
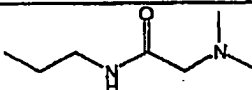
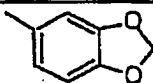
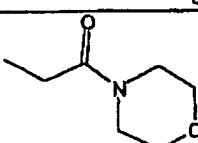
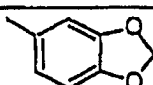
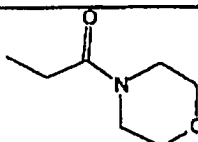
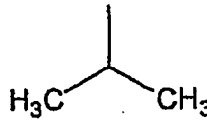
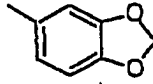
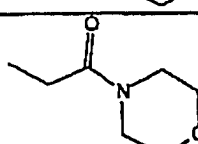
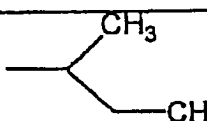
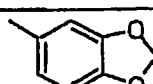
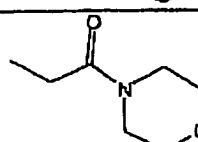
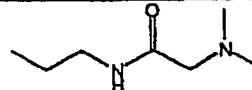
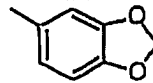
573	---CH_3		
574	---CH_3		
575	---CH_3		
576		---CH_3	
577			
578			
579 ---CH			
580		---CH_3	
581			
582			
583			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

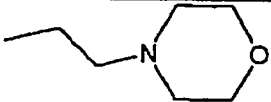
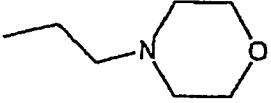
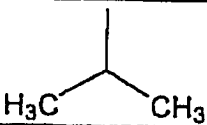
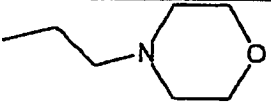
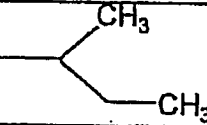
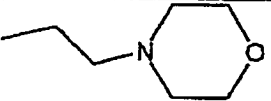
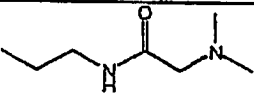
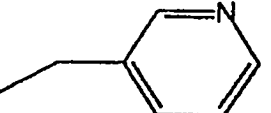
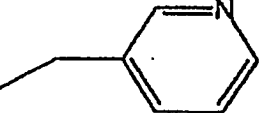
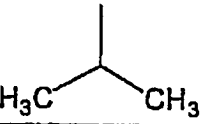
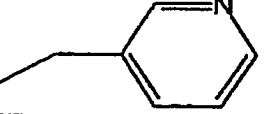
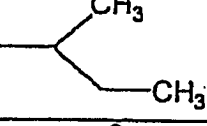
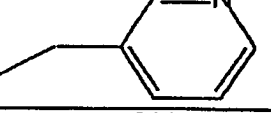
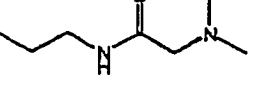
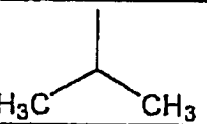
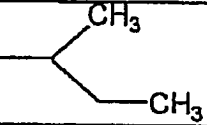
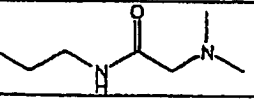
584		---CH_3	---CH_3
585			---CH_3
586			---CH_3
587			---CH_3
588		---CH_3	---CH_3
589			---CH_3
590			---CH_3
591			---CH_3
592	---CH_3	---CH_3	---CH_3
593	---CH_3		---CH_3
594	---CH_3		---CH_3
595	---CH_3		---CH_3

Tabelle 7 (Fortsetzung)

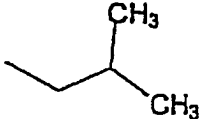
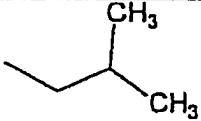
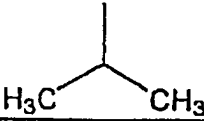
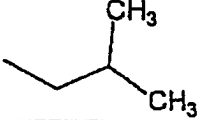
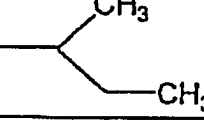
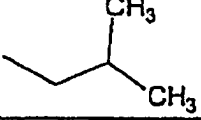
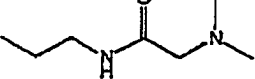
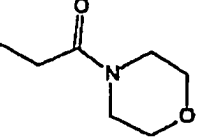
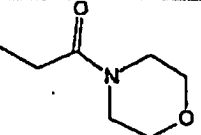
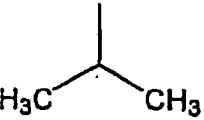
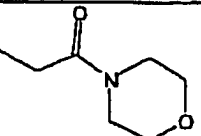
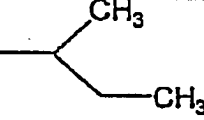
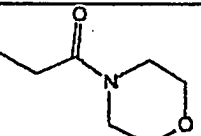
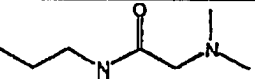
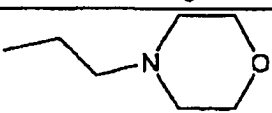
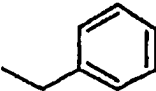
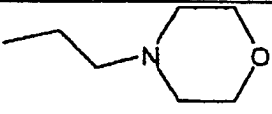
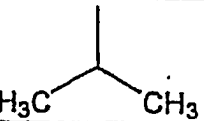
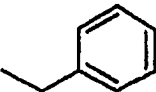
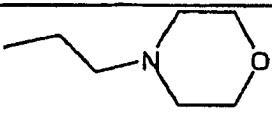
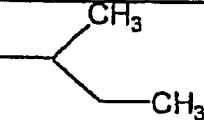
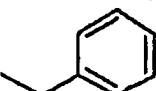
596		—CH_3	—CH_3
597			—CH_3
598			—CH_3
599			—CH_3
600		—CH_3	—CH_3
601			—CH_3
602			—CH_3
603			—CH_3
604		—CH_3	
605			
606			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

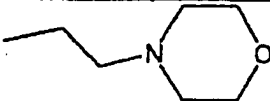
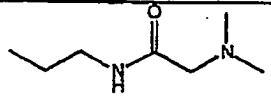
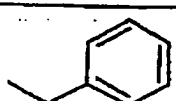
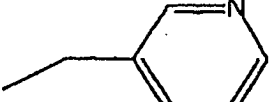
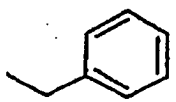
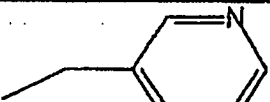
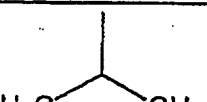
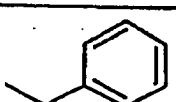
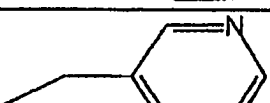
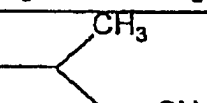
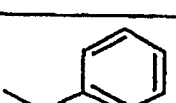
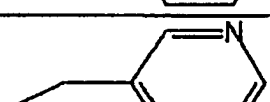
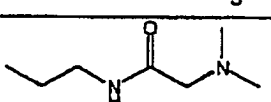
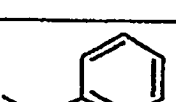
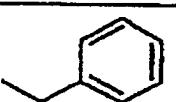
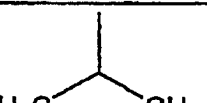
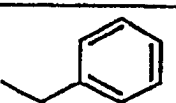
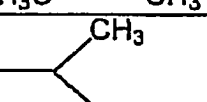
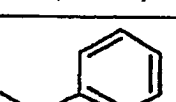
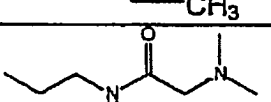

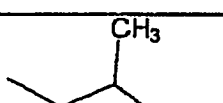
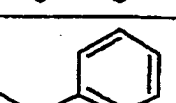
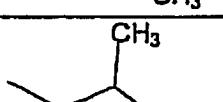
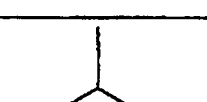
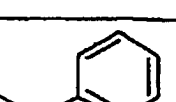
607			
608		—CH_3	
609			
610			
611			
612	—CH_3	—CH_3	
613	—CH_3		
614	—CH_3		
615	—CH_3		
616		—CH_3	
617			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

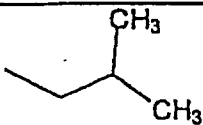
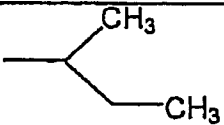
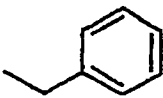
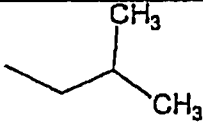
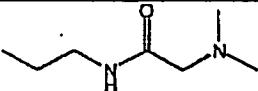
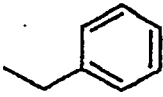
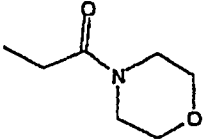
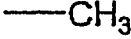
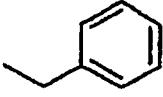
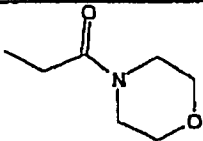
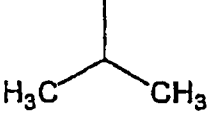
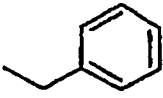
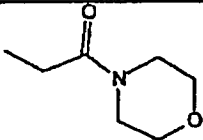
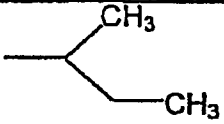
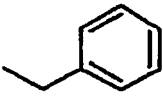
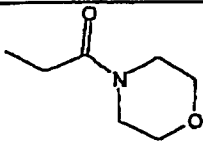
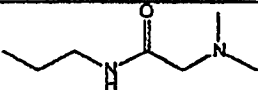
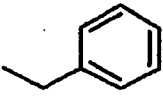
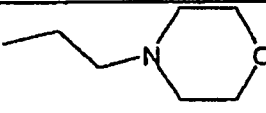

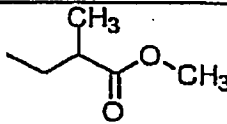
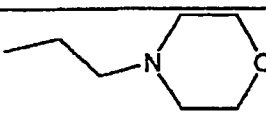
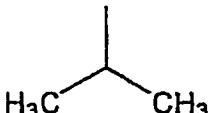
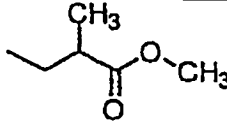
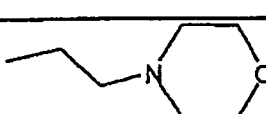
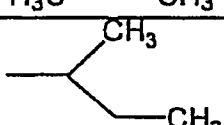
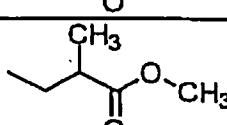

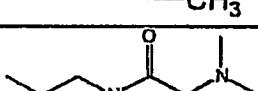
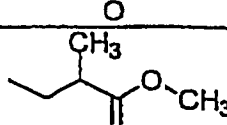
618			
619			
620			
621			
622			
623			
624			
625			
626			
627			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

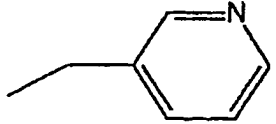
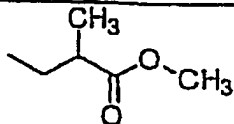
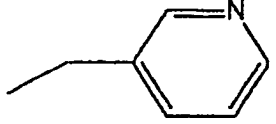
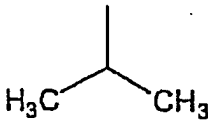
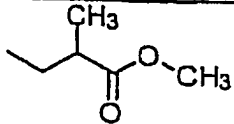
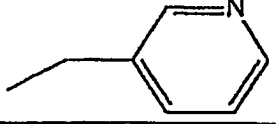
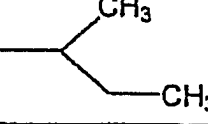
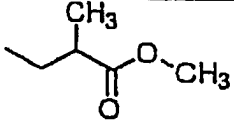
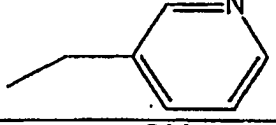
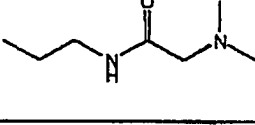
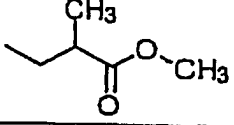
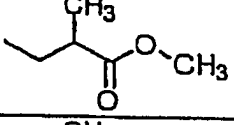
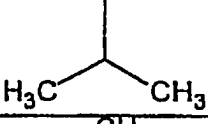
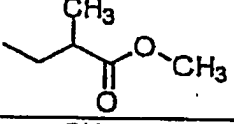
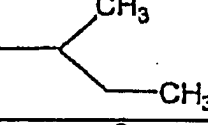
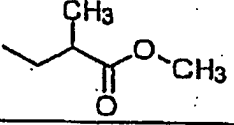
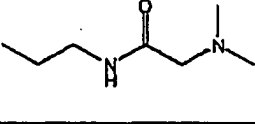
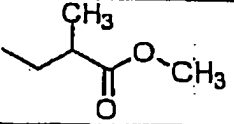
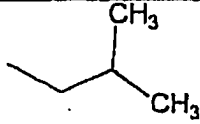
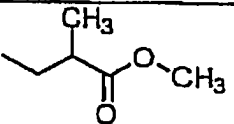
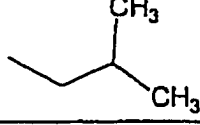
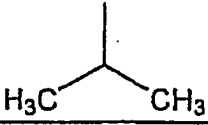
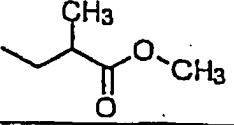
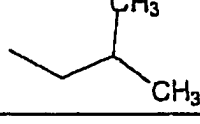
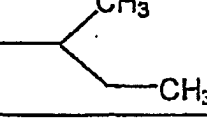
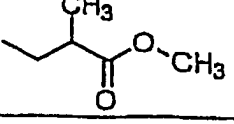
628		—CH_3	
629			
630			
631			
632	—CH_3	—CH_3	
633	—CH_3		
634	—CH_3		
635	—CH_3		
636		—CH_3	
637			
638			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

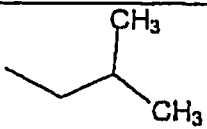
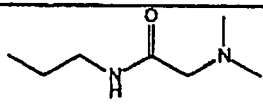
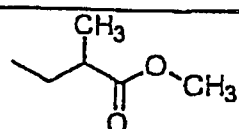
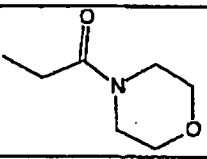
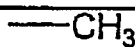
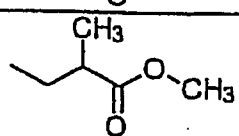
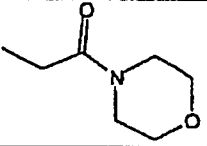
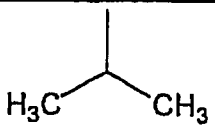
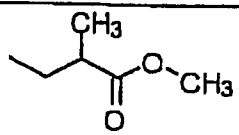
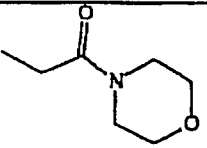
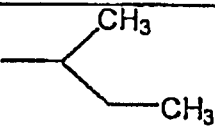
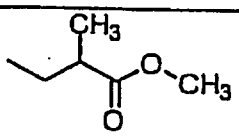
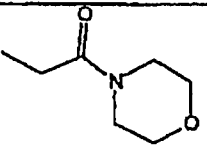
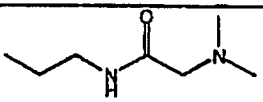
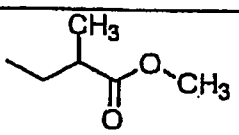
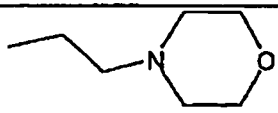
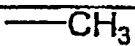

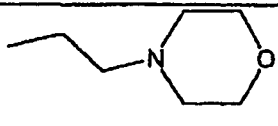
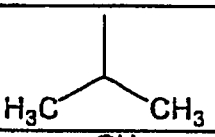
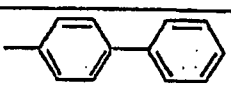
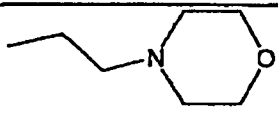
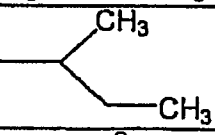
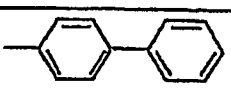
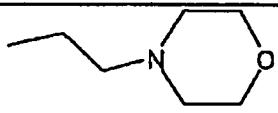
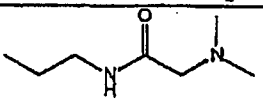
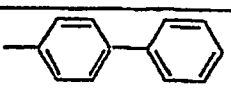
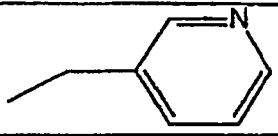
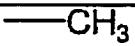
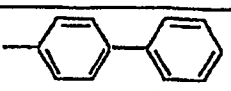
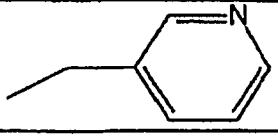
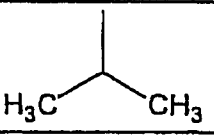
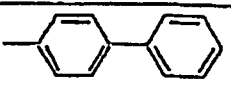
639			
640			
641			
642			
643			
644			
645			
646			
647			
648			
649			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

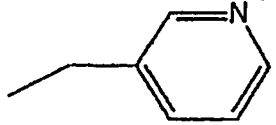
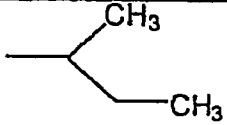
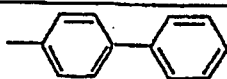
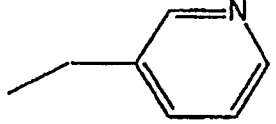
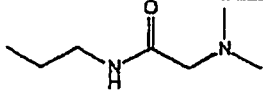
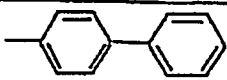
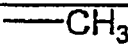
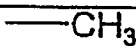
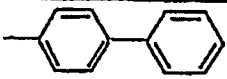

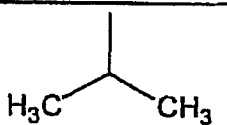
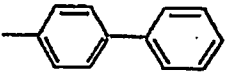
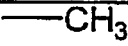
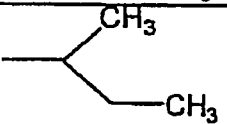
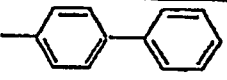
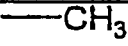
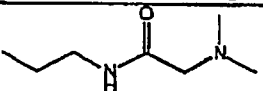
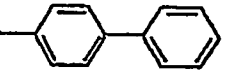
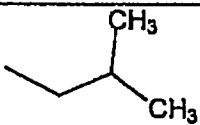
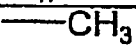
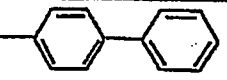
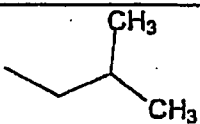
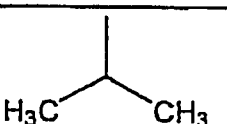
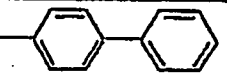
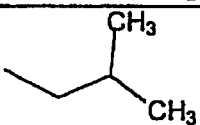
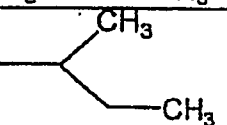
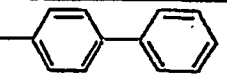
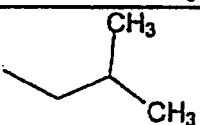
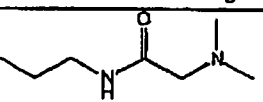

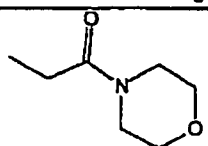
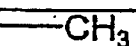
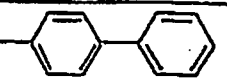
650			
651			
652			
653			
654			
655			
656			
657			
658			
659			
660			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

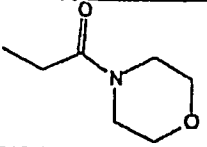
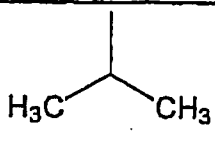
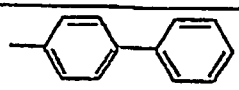
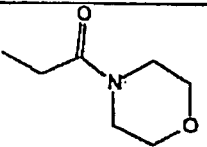
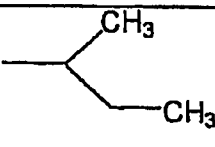

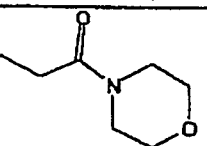
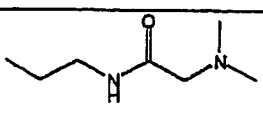

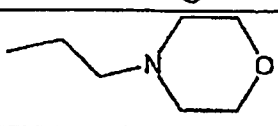
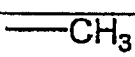
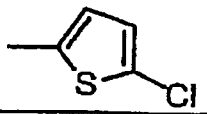
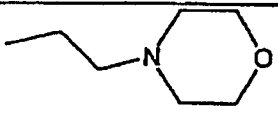
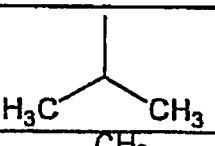
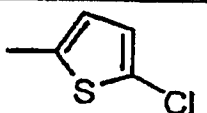
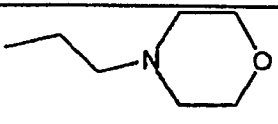
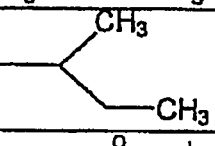
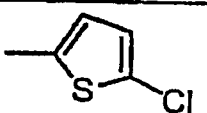

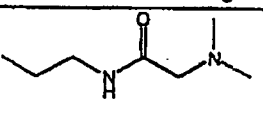
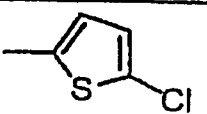
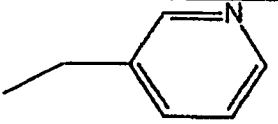
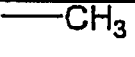
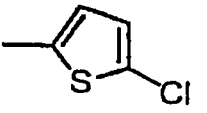
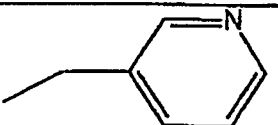
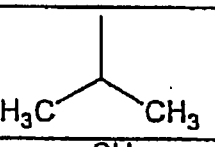
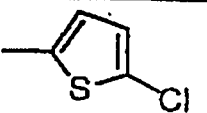
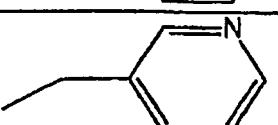
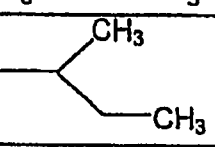
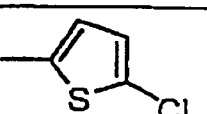
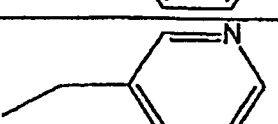
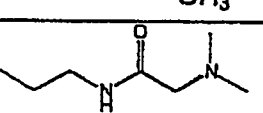
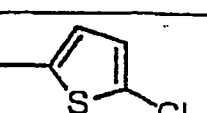
661			
662			
663			
664			
665			
666			
667			
668			
669			
670			
671			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

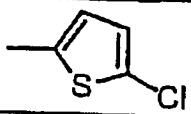
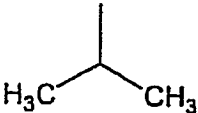
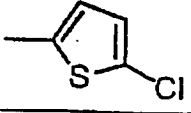
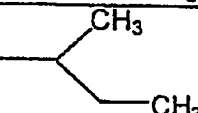
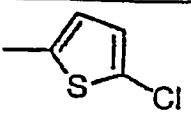
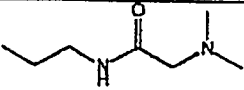
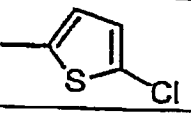
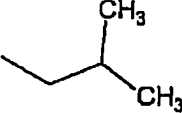
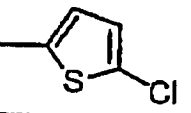
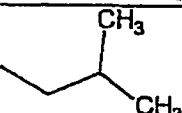
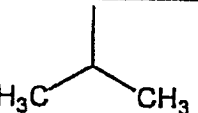
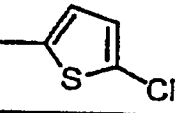
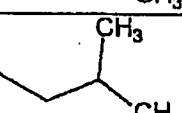
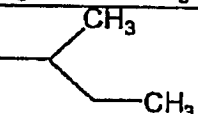
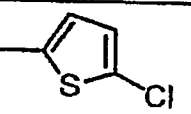
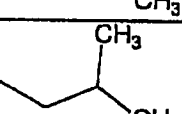
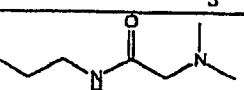
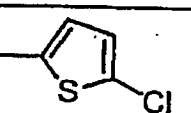
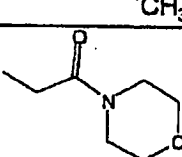
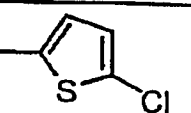
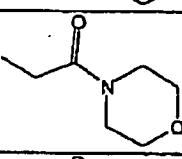
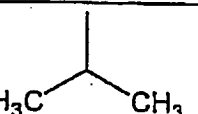
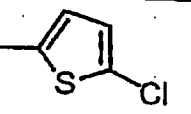
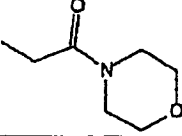
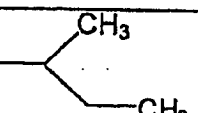
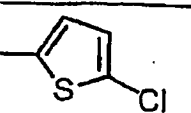
672	---CH_3	---CH_3	
673	---CH_3		
674	---CH_3		
675	---CH_3		
676		---CH_3	
677			
678			
679			
680		---CH_3	
681			
682			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

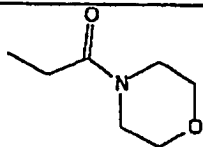
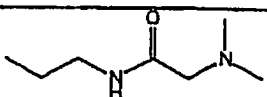
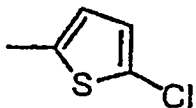
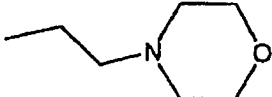


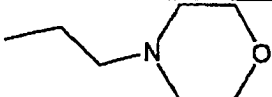
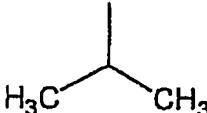

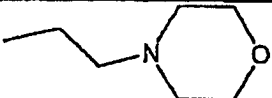
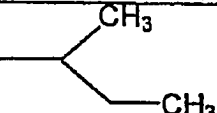


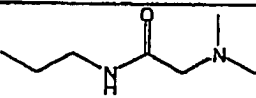

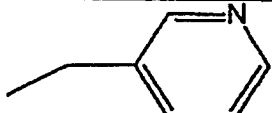
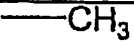

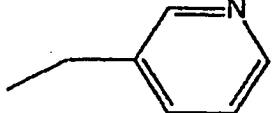
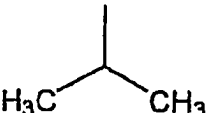

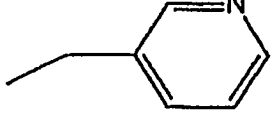
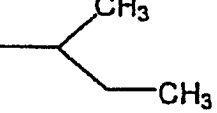

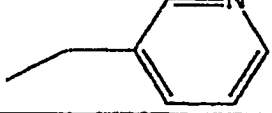
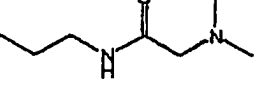

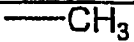


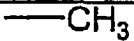
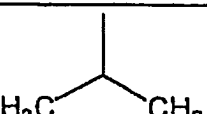

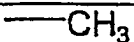
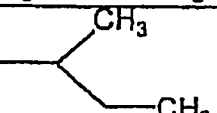

683			
684			
685			
686			
687			
688			
689			
690			
691			
692			
693			
694			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

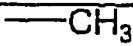
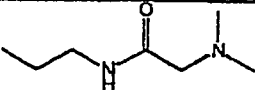

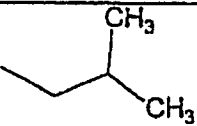


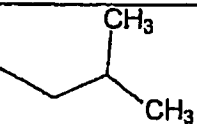
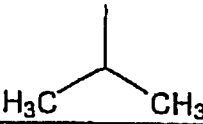

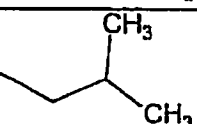
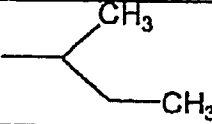

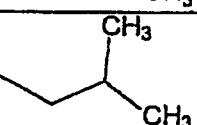
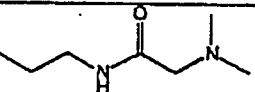

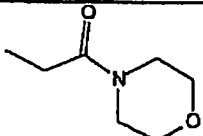
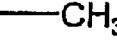

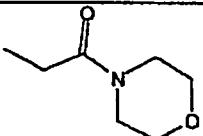
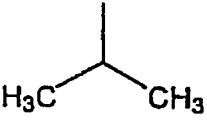

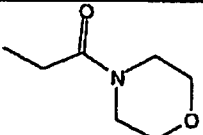
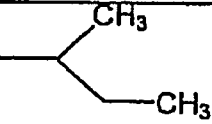

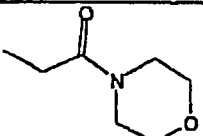
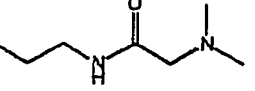

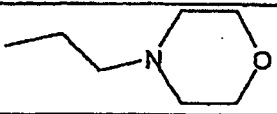

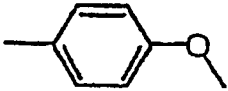
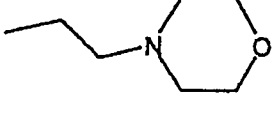
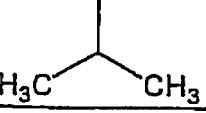
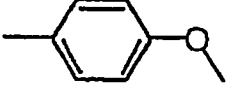
695			
696			
697			
698			
699			
700			
701			
702			
703			
704			
705			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

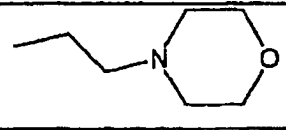
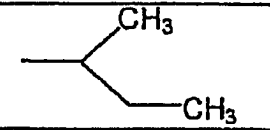
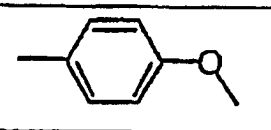
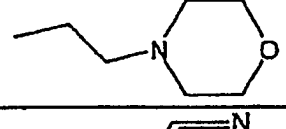
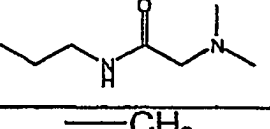
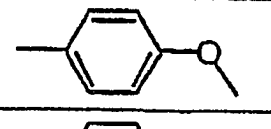
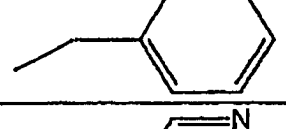
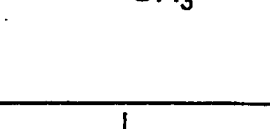
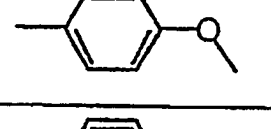
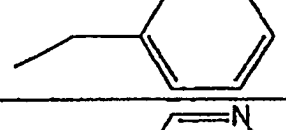
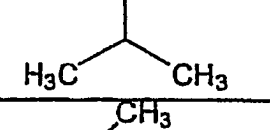
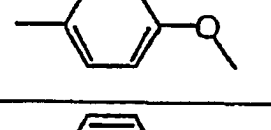
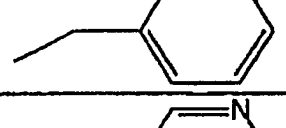
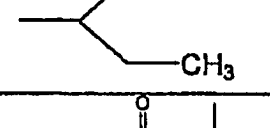
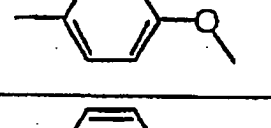
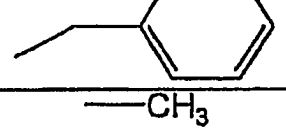
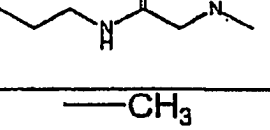
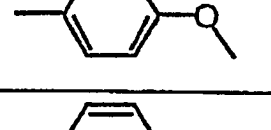



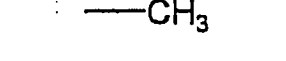
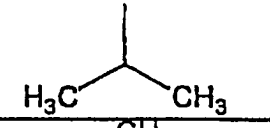
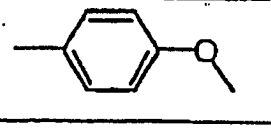

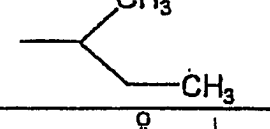
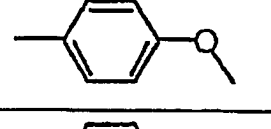
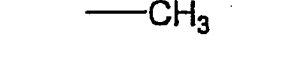
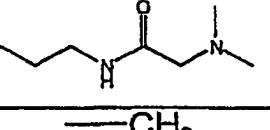
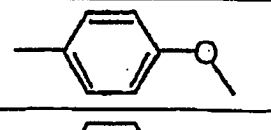
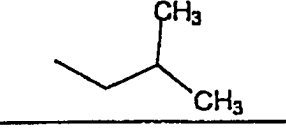
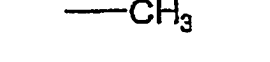
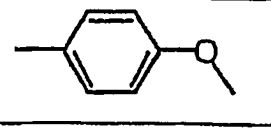
706			
707			
708			
709			
710			
711			
712			
713			
714			
715			
716			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

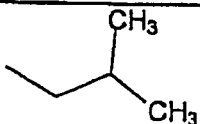
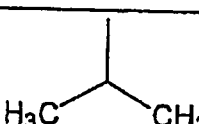

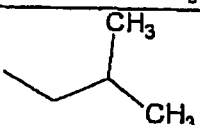
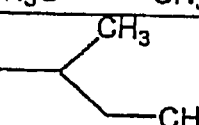
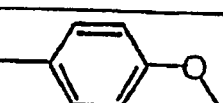
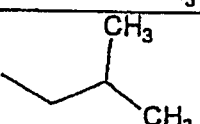
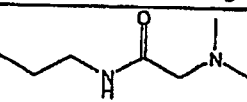
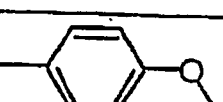
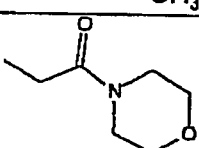
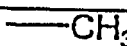
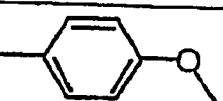
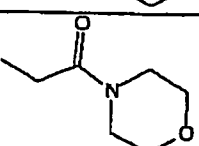
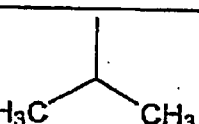
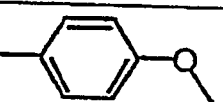
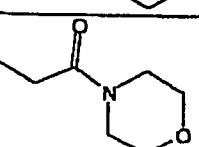
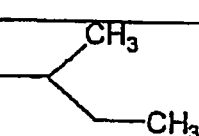

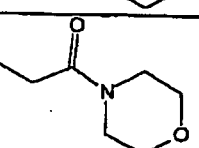
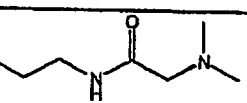
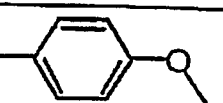

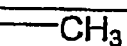
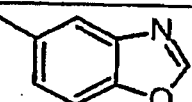

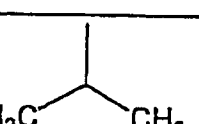
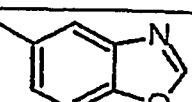
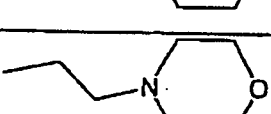
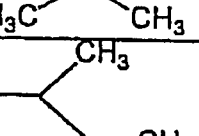


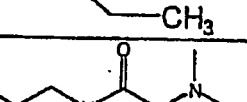
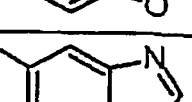
717			
718			
719			
720			
721			
722			
723			
724			
725			
726			
727			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

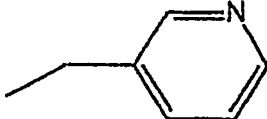

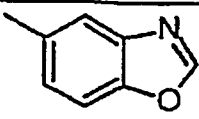
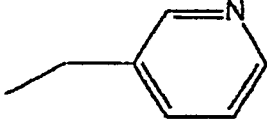
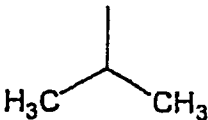
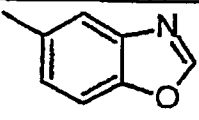
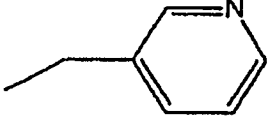
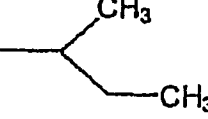
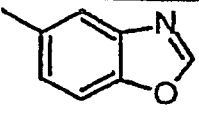
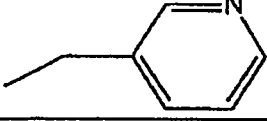
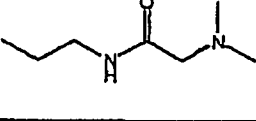
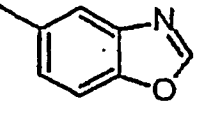


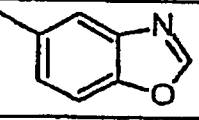

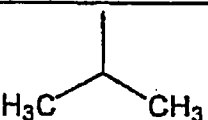
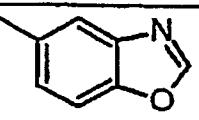

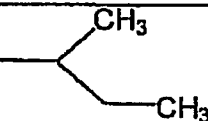
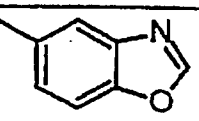

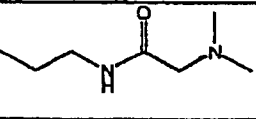
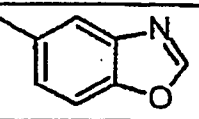
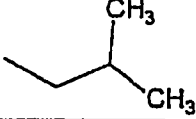
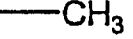
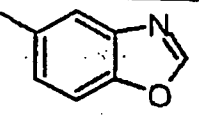
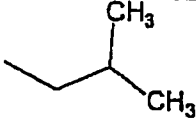
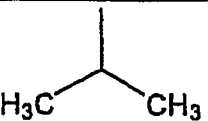
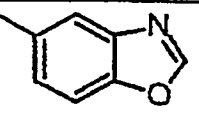
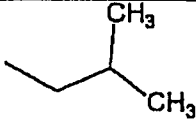
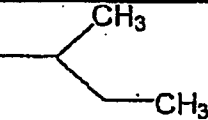
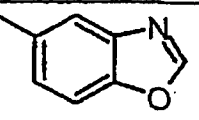
728			
729			
730			
731			
732			
733			
734			
735			
736			
737			
738			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

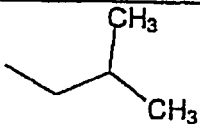
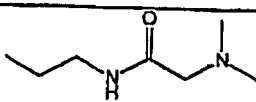
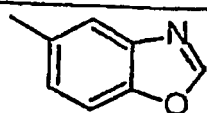
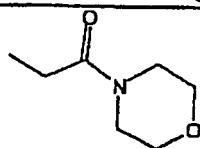
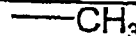
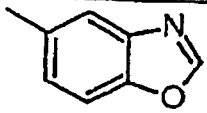
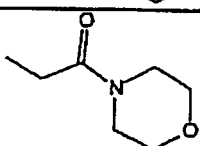
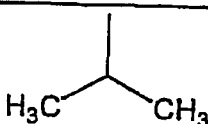
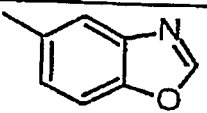
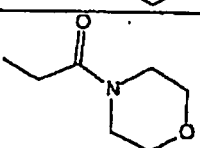
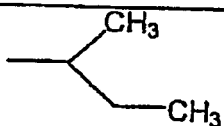
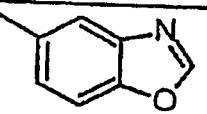
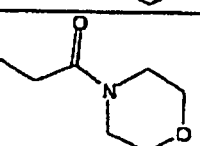
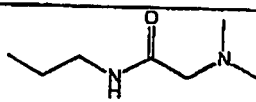
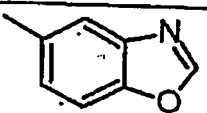
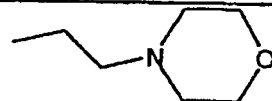
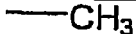
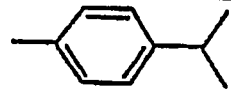
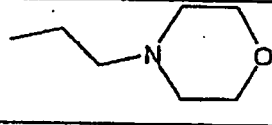
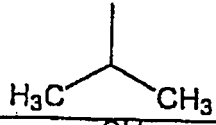
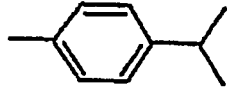
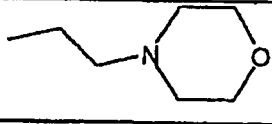
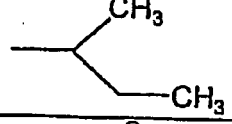
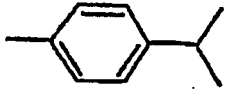

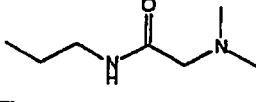
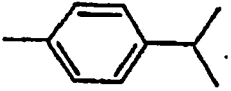
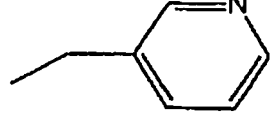
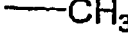
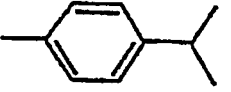
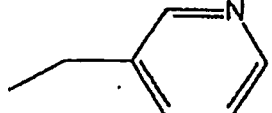
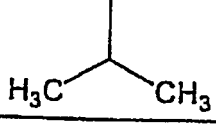
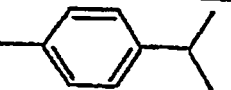
739			
740			
741			
742			
743			
744			
745			
746			
747			
748			
749			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

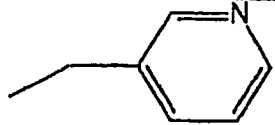
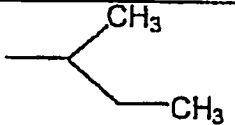
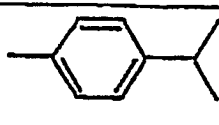
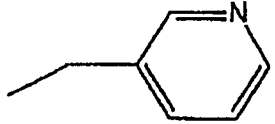
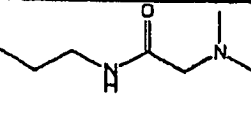
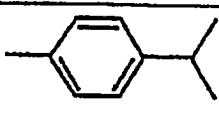

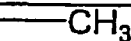
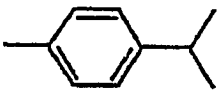
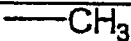
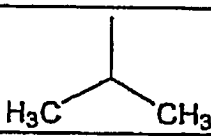
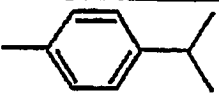
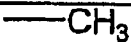
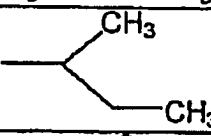
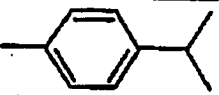

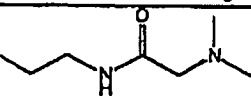
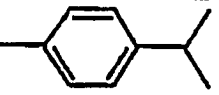
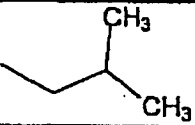
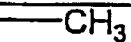
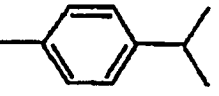
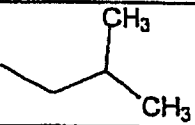
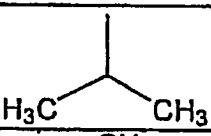
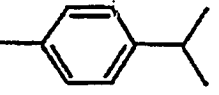
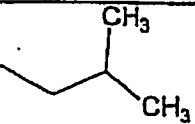
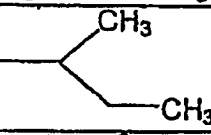
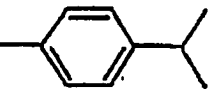
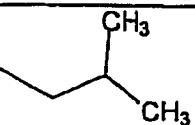
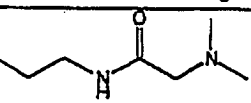
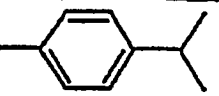
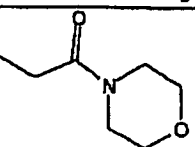

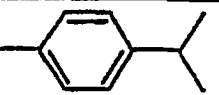
750			
751			
752			
753			
754			
755			
756			
757			
758			
759			
760			

Tabelle 7 (Fortsetzung)

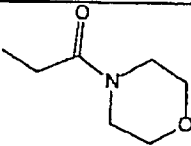
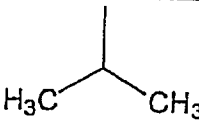
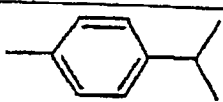
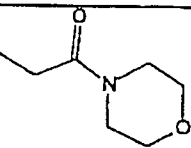
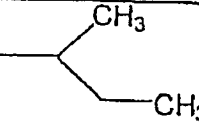
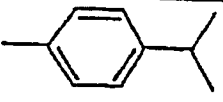
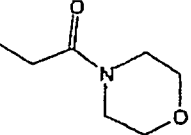
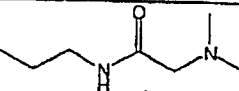
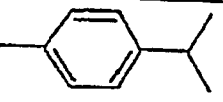
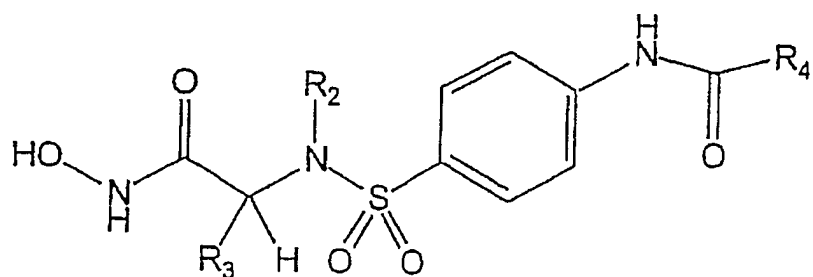
761	 <chem>CC(=O)N1CCOCC1</chem>	 <chem>CC(C)C</chem>	 <chem>CC(C)c1ccc(C)cc1</chem>
762	 <chem>CC(=O)N1CCOCC1</chem>	 <chem>CC(C)CC</chem>	 <chem>CC(C)c1ccc(C)cc1</chem>
763	 <chem>CC(=O)N1CCOCC1</chem>	 <chem>CCNC(=O)CN</chem>	 <chem>CC(C)c1ccc(C)cc1</chem>

Tabelle 8



Beispiel	R ²	R ³	R ⁴
764			
765			
766			
767			
768			
769			
770			
771			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

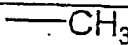
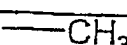

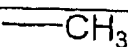
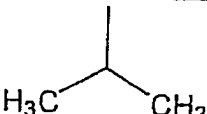
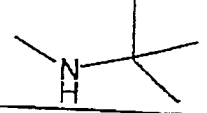
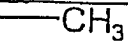
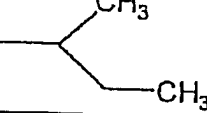

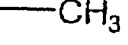
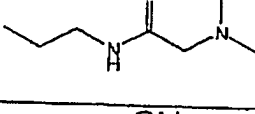

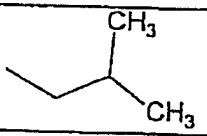
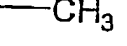

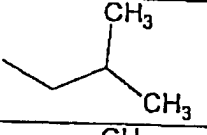
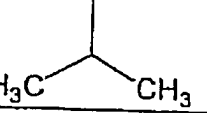
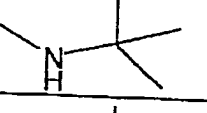
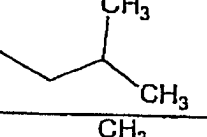
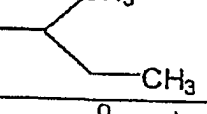
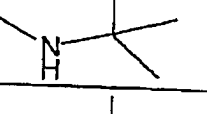
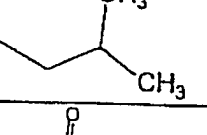
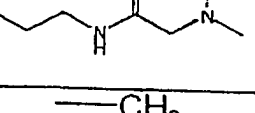
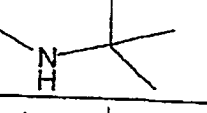
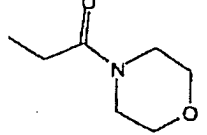

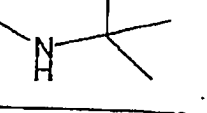
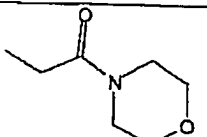
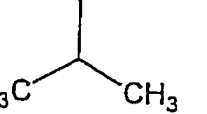

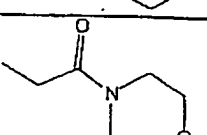
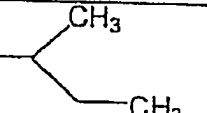

772			
773			
774			
775			
776			
777			
778			
779			
780			
781			
782			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

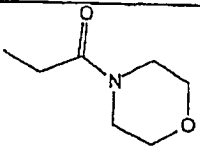
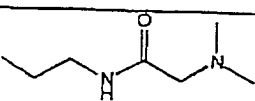
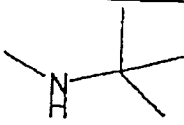
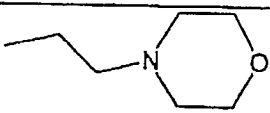
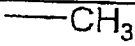
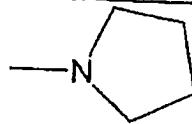

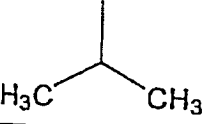
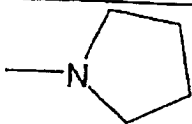

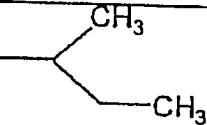
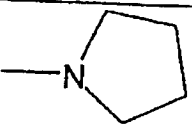
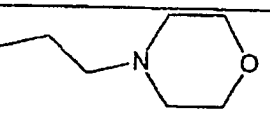
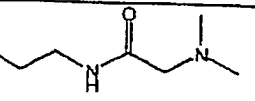
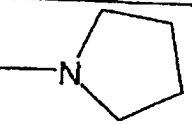
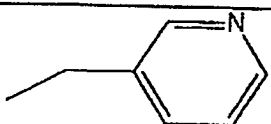
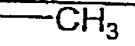
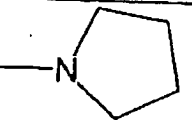
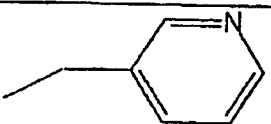
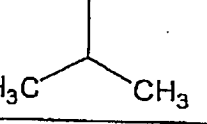
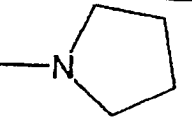
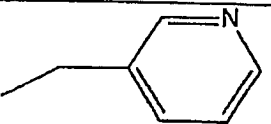
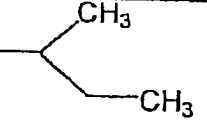
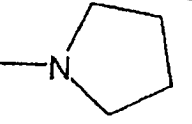
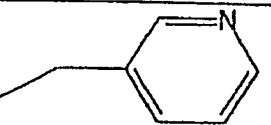
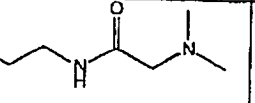
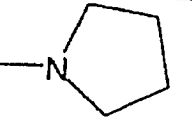
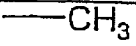

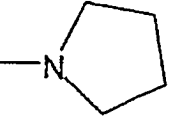
783			
784			
785			
786			
787			
788			
789			
790			
791			
792			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

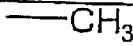
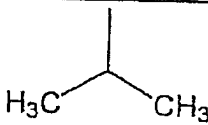
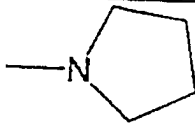

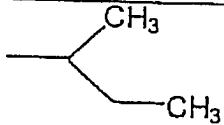
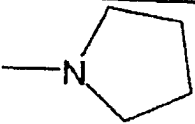
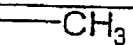
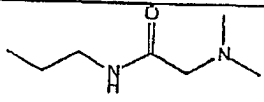
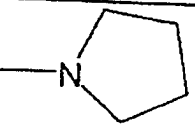
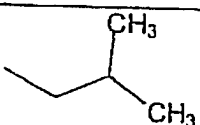
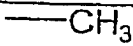
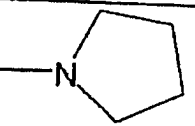
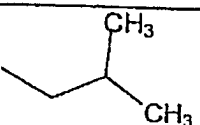
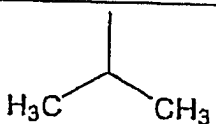
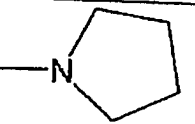
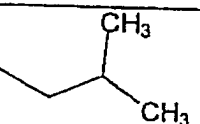
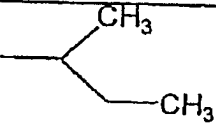
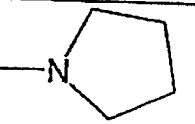
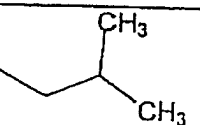
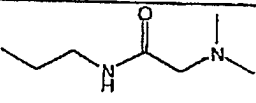
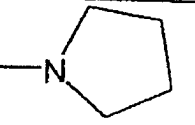
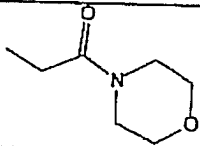

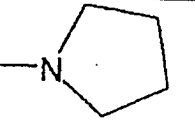
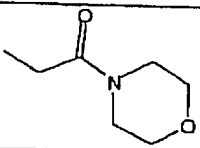
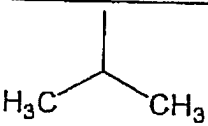
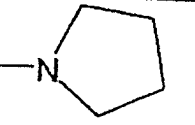
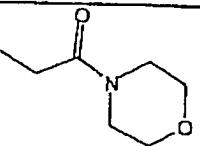
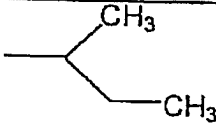
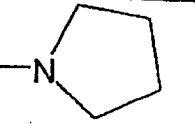
793			
794			
795			
796			
797			
798			
799			
800			
801			
802			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

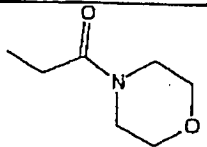
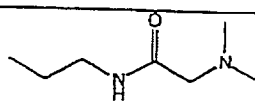
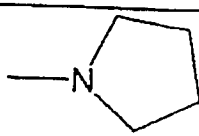
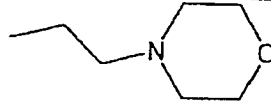
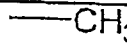
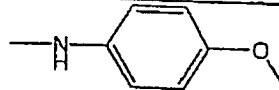
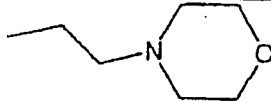
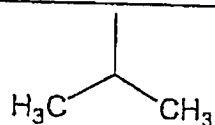
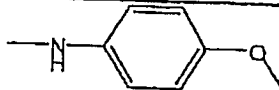
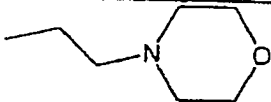
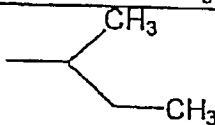
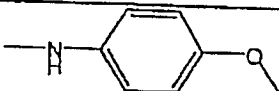
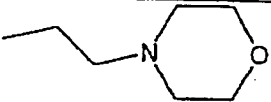
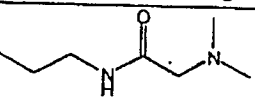
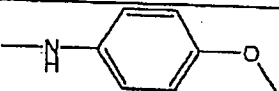
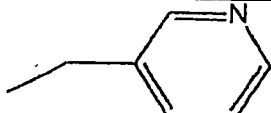
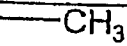

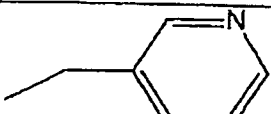
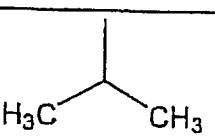

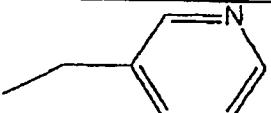
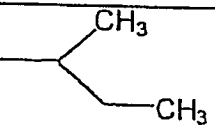

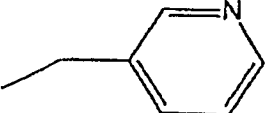
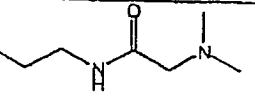


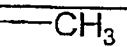

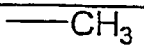
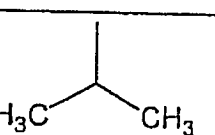

803			
804			
805			
806			
807			
808			
809			
810			
811			
812			
813			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

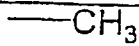
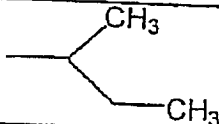
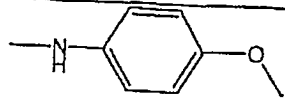
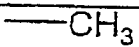
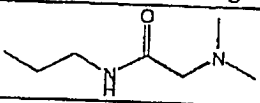

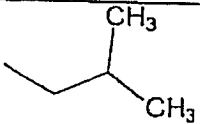
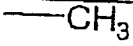

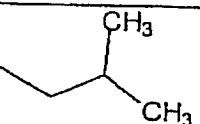
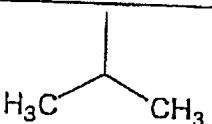

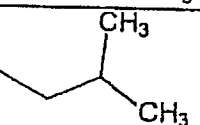
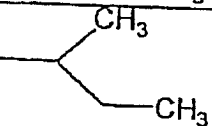
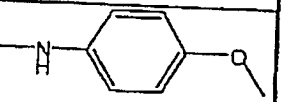
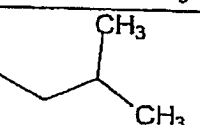
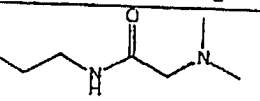
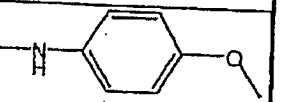
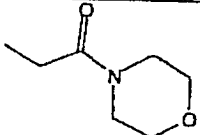
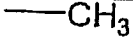
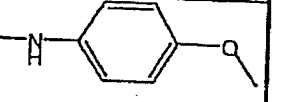
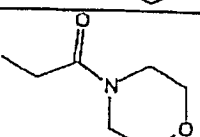
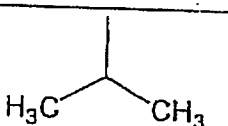
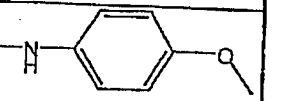
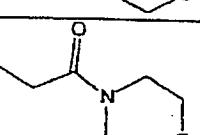
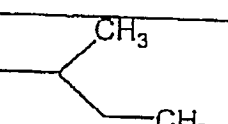
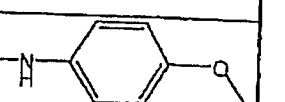
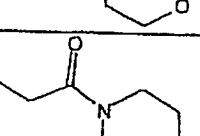
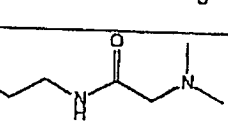
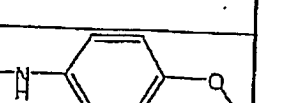
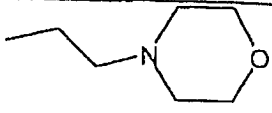
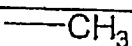
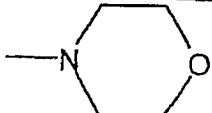
814			
815			
816			
817			
818			
819			
820			
821			
822			
823			
824			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

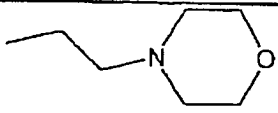
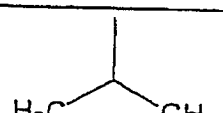
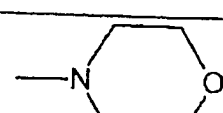
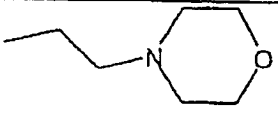
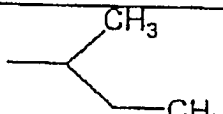
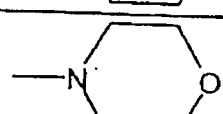
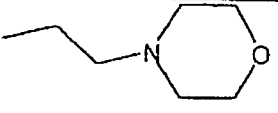
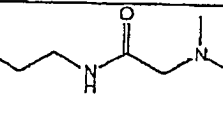
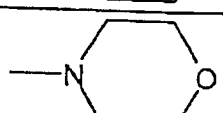
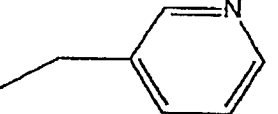
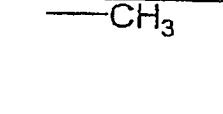

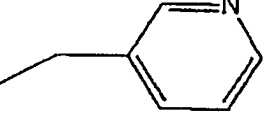
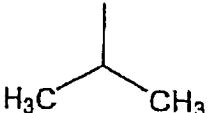

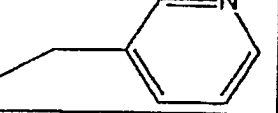
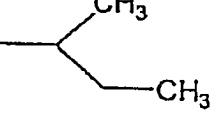
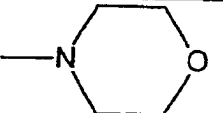
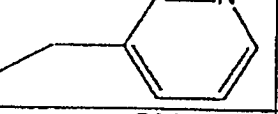
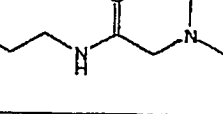
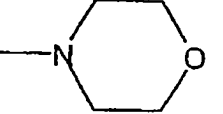
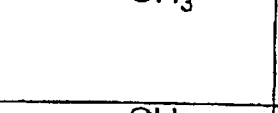
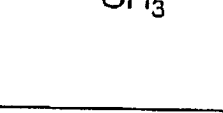
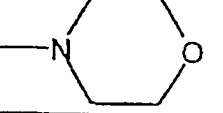
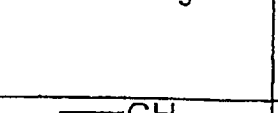
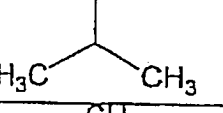

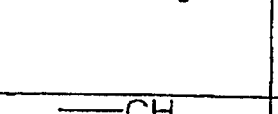
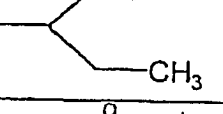


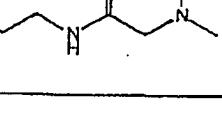

825			
826			
827			
828			
829			
830			
831			
832			
833			
834			
835			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

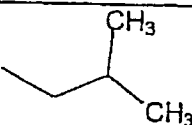
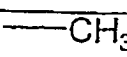
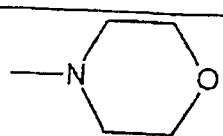
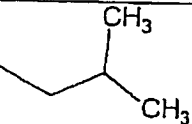
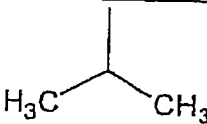
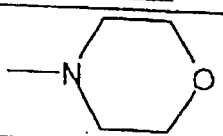
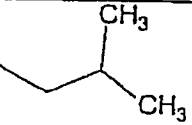
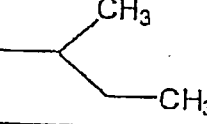
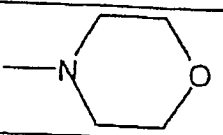
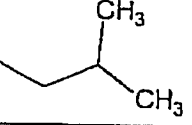
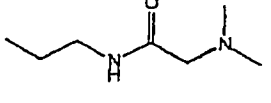
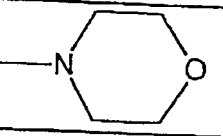
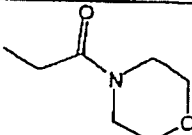
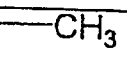
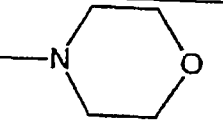
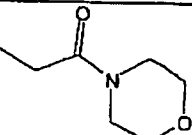
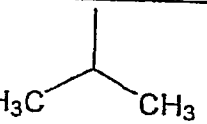
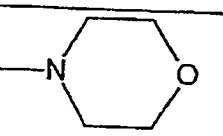
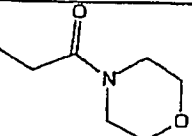
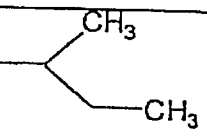
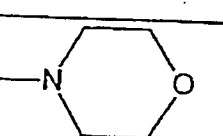
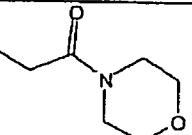
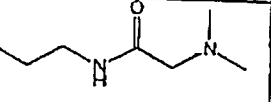
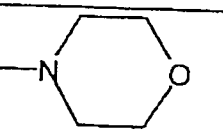
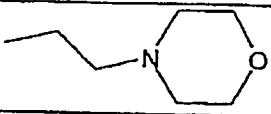
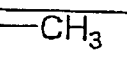
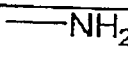
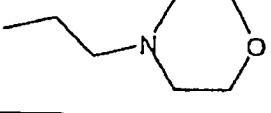
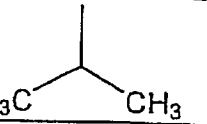
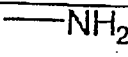
836			
837			
838			
839			
840			
841			
842			
843			
844			
845			

Tabelle 8 (Fortsetzung)


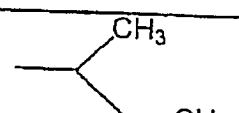

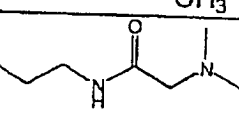
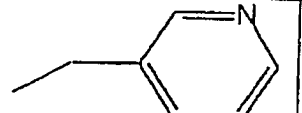
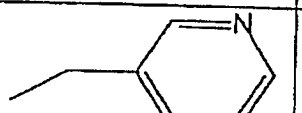
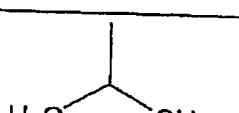
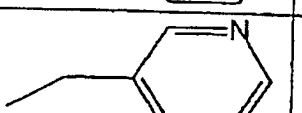
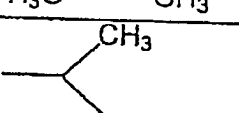
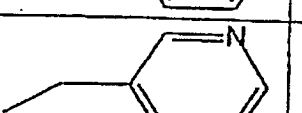
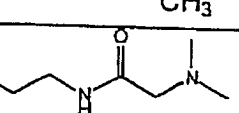
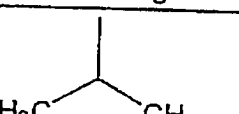
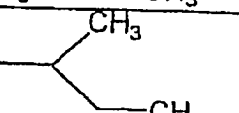
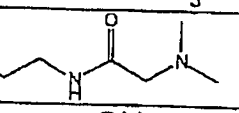
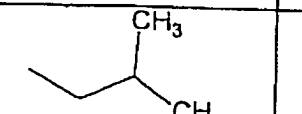
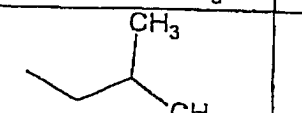
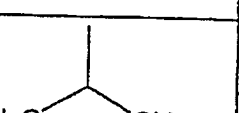
846			—NH_2
847			—NH_2
848		—CH_3	—NH_2
849			—NH_2
850			—NH_2
851			—NH_2
852	—CH_3	—CH_3	—NH_2
853	—CH_3		—NH_2
854	—CH_3		—NH_2
855	—CH_3		—NH_2
856		—CH_3	—NH_2
857			—NH_2

Tabelle 8 (Fortsetzung)

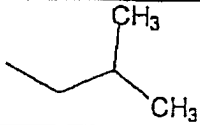
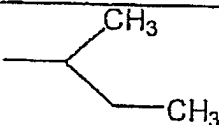
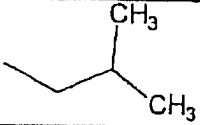
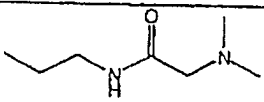
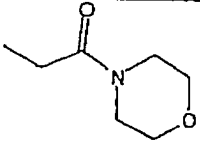
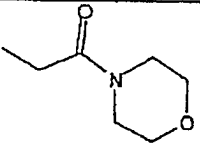
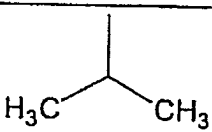
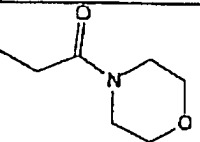
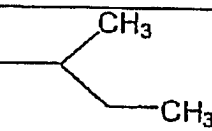
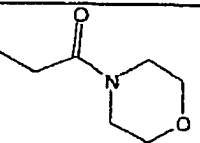
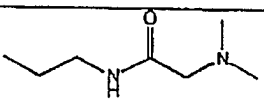
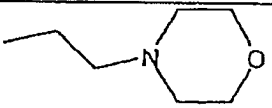
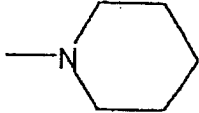
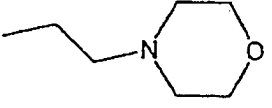
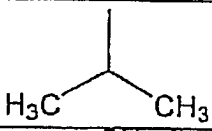
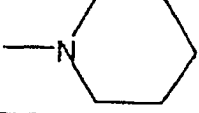
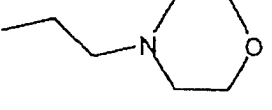
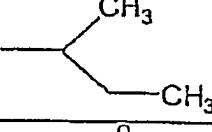
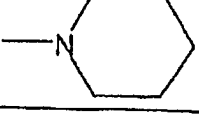

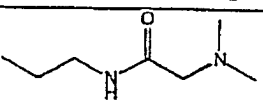
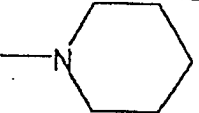
858			—NH_2
859			—NH_2
860		—CH_3	—NH_2
861			—NH_2
862			—NH_2
863			—NH_2
864		—CH_3	
865			
866			
867			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

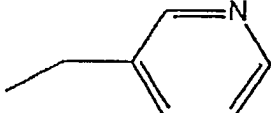

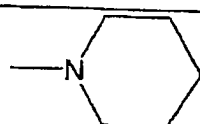
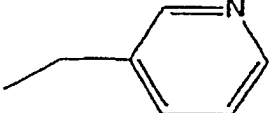
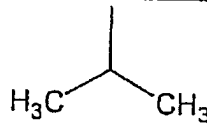
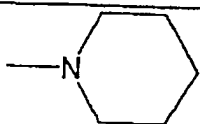
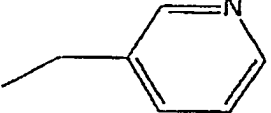
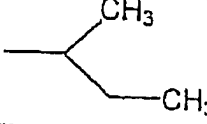
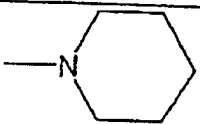
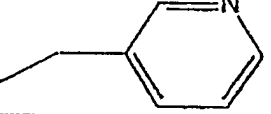
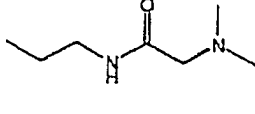
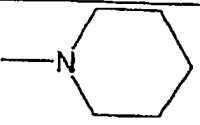
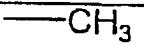
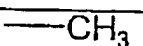
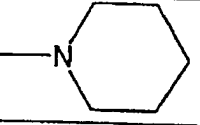
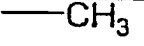
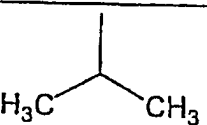
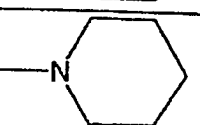

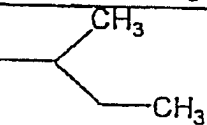
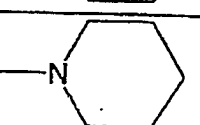
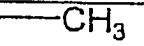
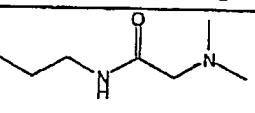
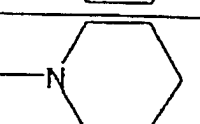
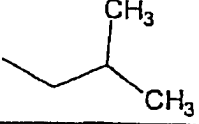
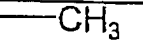
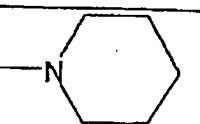
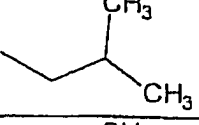
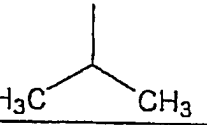
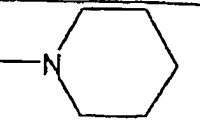
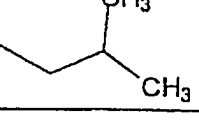
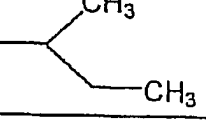
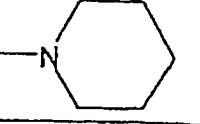
868			
869			
870			
871			
872			
873			
874			
875			
876			
877			
878			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

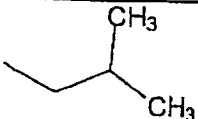
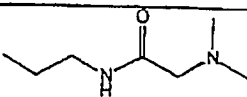
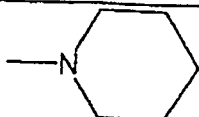
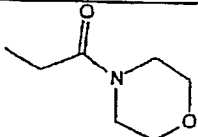
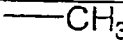
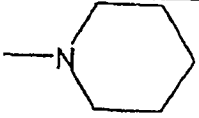
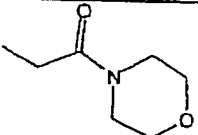
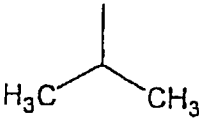
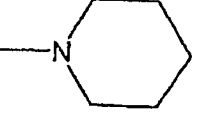
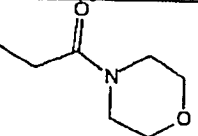
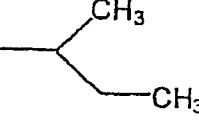
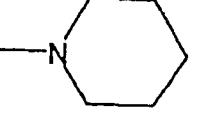
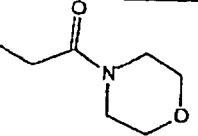
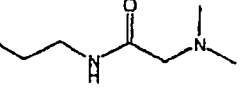
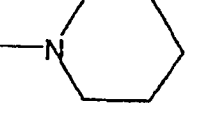
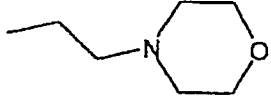


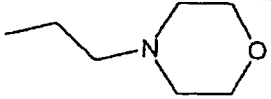
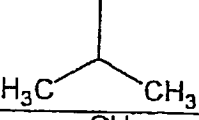
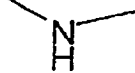
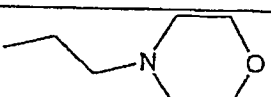
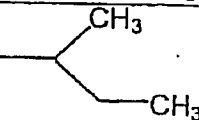
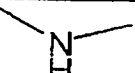
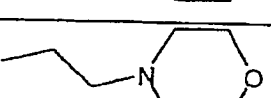
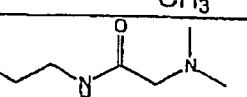
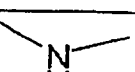
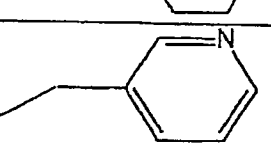
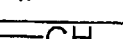
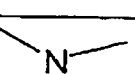
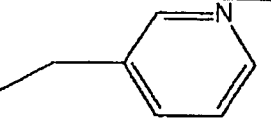
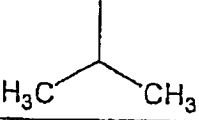
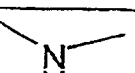
879			
880			
881			
882			
883			
884			
885			
886			
887			
888			
889			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

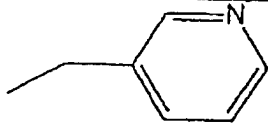
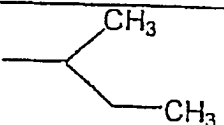
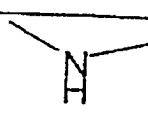
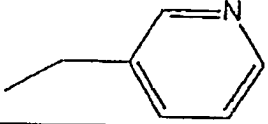
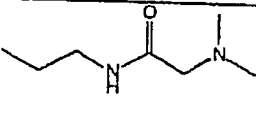
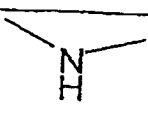

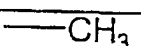
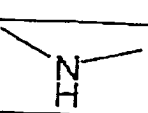
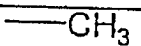
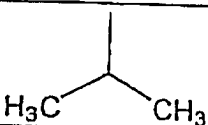
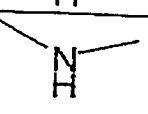
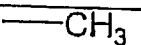
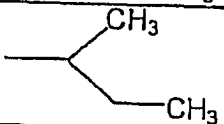
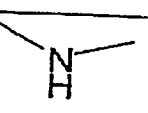
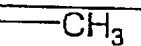
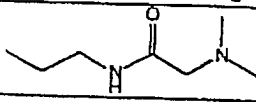
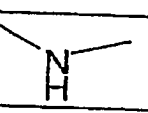
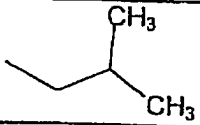
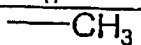
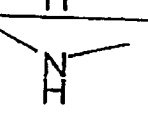
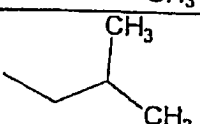
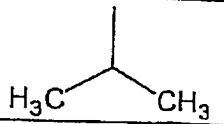
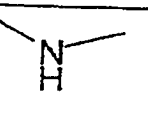
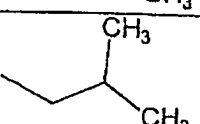
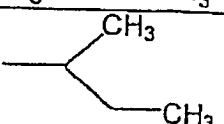
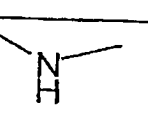
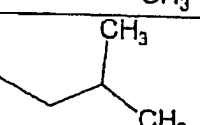
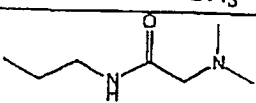
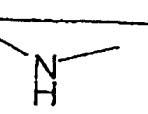
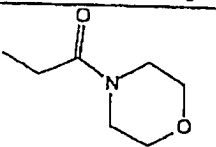
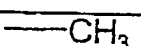
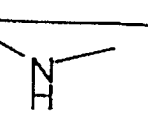
890			
891			
892			
893			
894			
895			
896			
897			
898			
899			
900			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

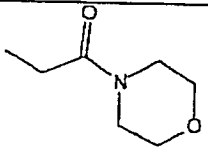
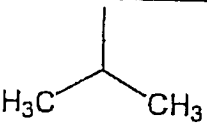

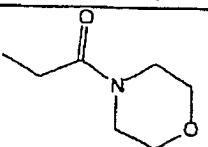
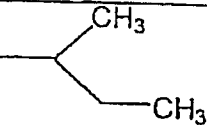
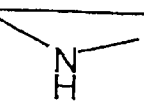
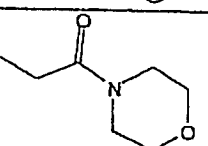
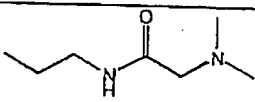
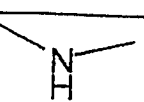
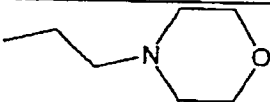
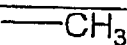
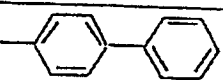

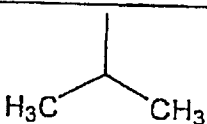
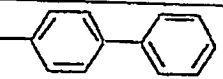

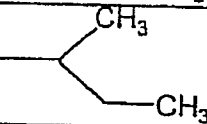
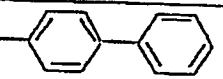

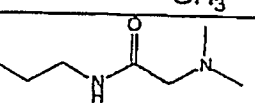
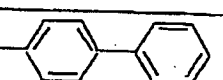
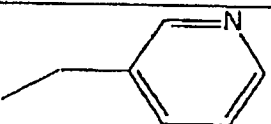
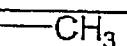
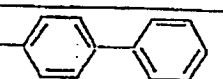
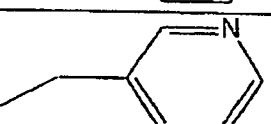
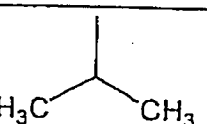
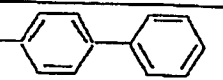
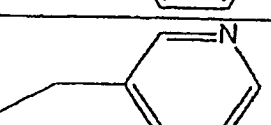
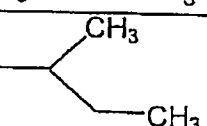
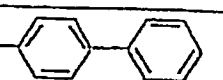
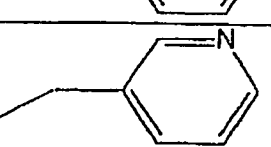
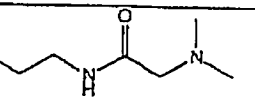
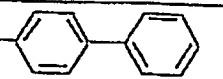
901			
902			
903			
904			
905			
906			
907			
908			
909			
910			
911			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

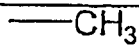
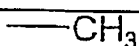
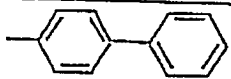
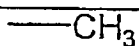
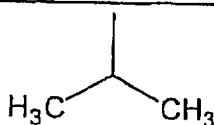
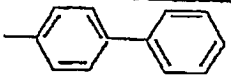
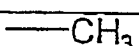
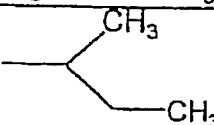
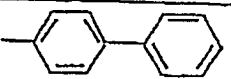
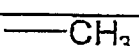
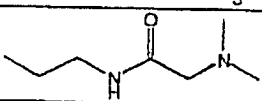
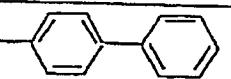
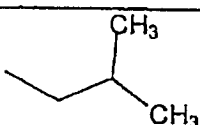
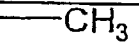
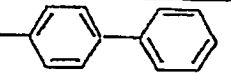
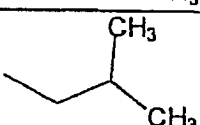
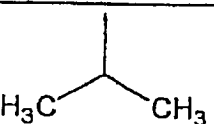
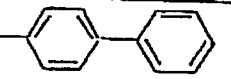
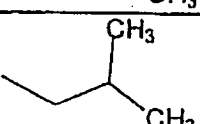
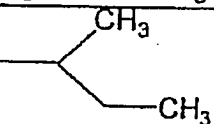
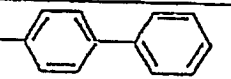
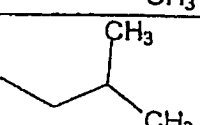
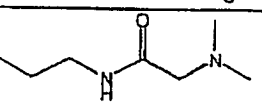
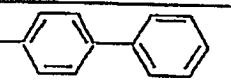
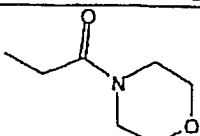

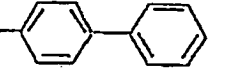
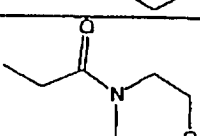
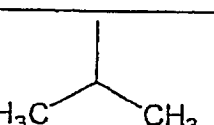
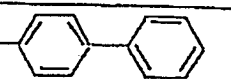
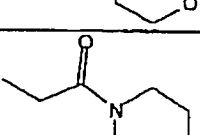
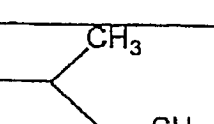

912			
913			
914			
915			
916			
917			
918			
919			
920			
921			
922			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

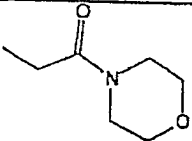
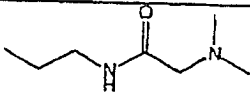
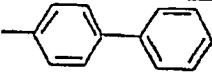
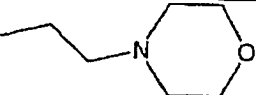
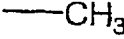

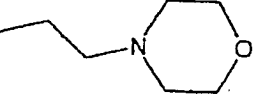
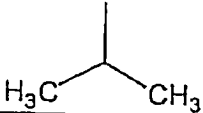


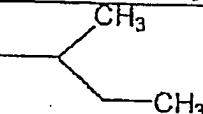

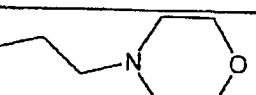
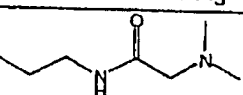

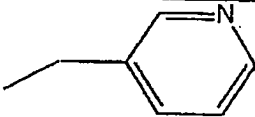
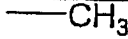

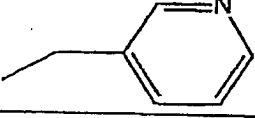
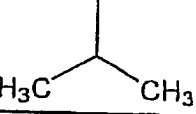

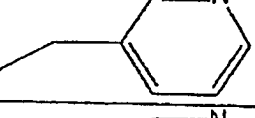
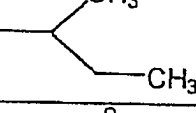

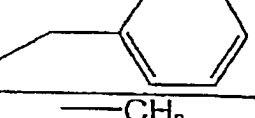
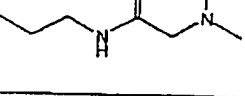

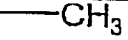


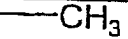
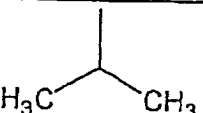

923			
924			
925			
926			
927			
928			
929			
930			
931			
932			
933			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

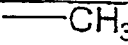
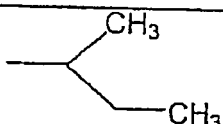

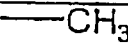
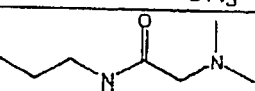

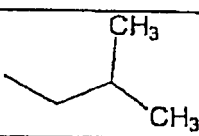
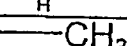

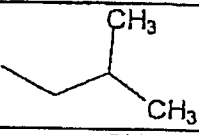
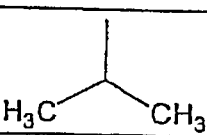

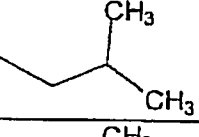
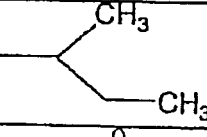

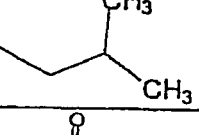
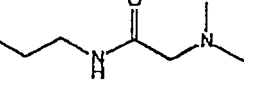

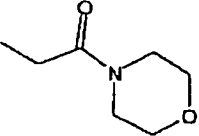
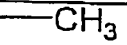

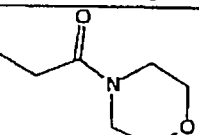
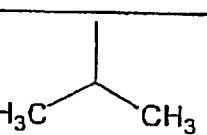

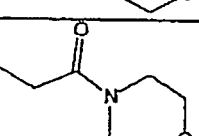
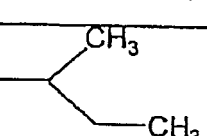

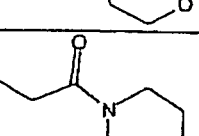
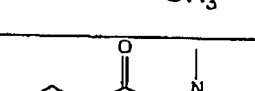

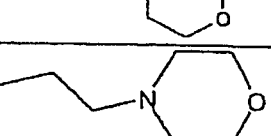


934			
935			
936			
937			
938			
939			
940			
941			
942			
943			
944			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

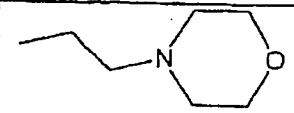
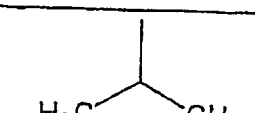
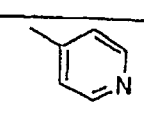

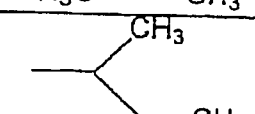
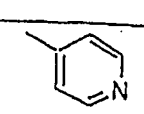

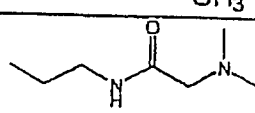
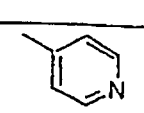
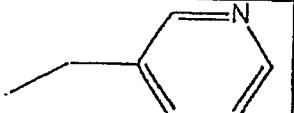
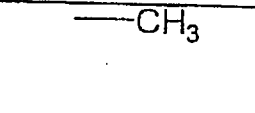
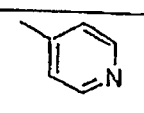
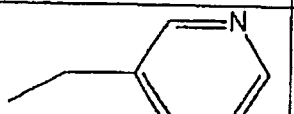
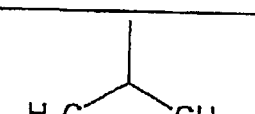
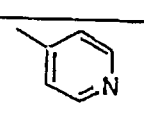
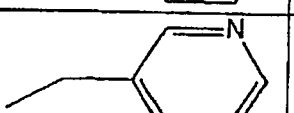
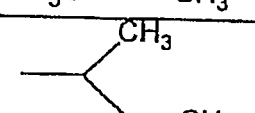
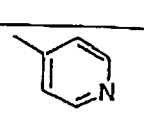
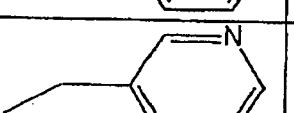
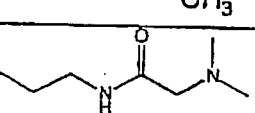
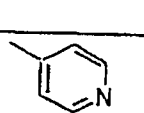
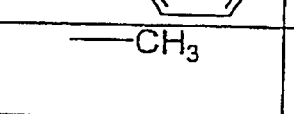
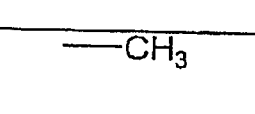
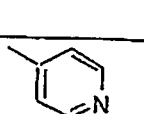
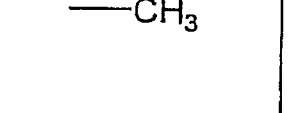
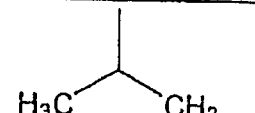
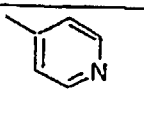
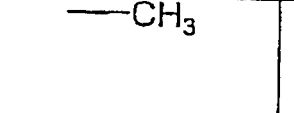
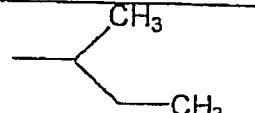
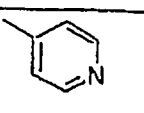
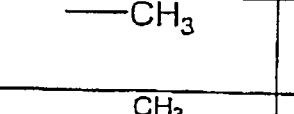
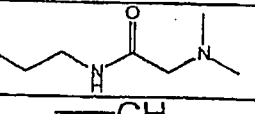
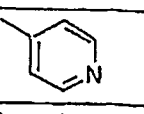
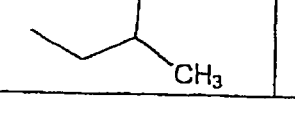
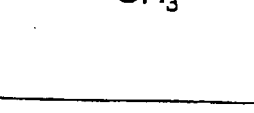
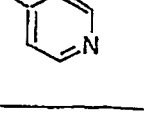
945			
946			
947			
948			
949			
950			
951			
952			
953			
954			
955			
956			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

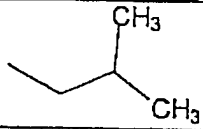
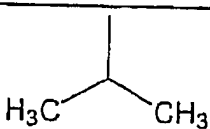
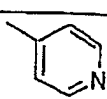
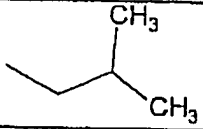
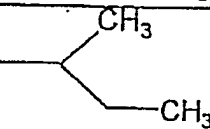
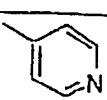
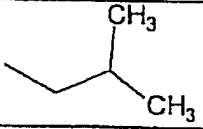
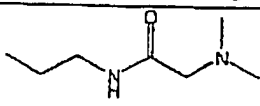
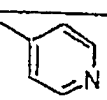
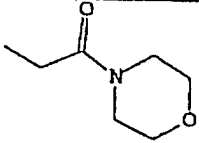
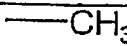
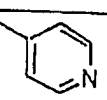
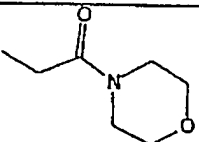
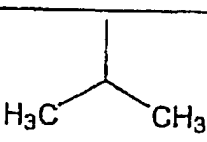
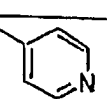
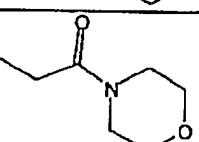
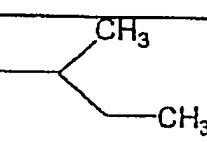
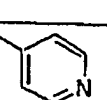
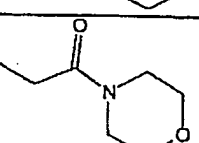
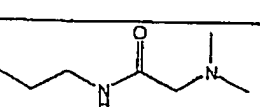
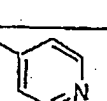

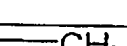
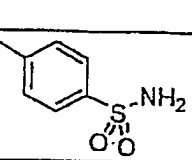
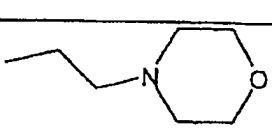
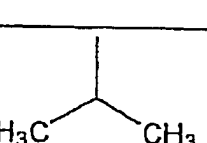
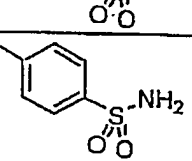
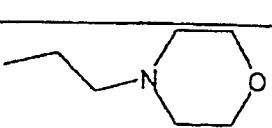
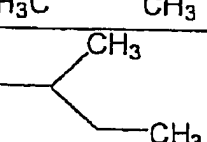
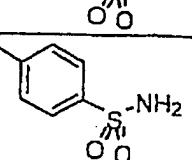
957			
958			
959			
960			
961			
962			
963			
964			
965			
966			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

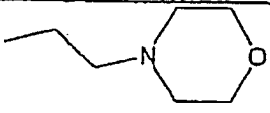
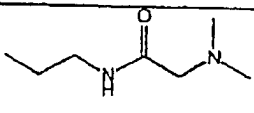
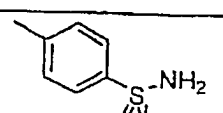
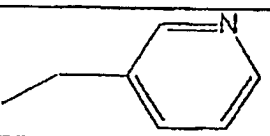
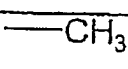
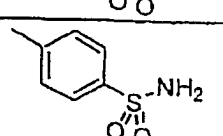
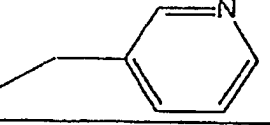
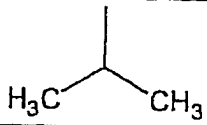
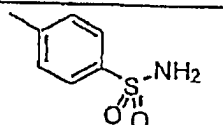
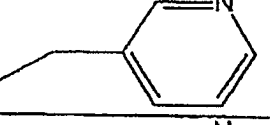
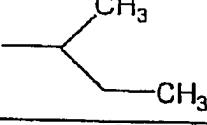
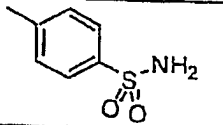
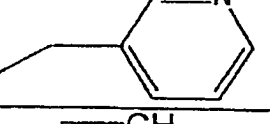
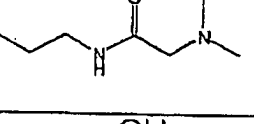
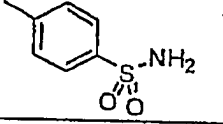

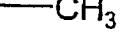
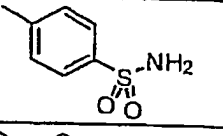
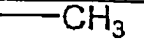
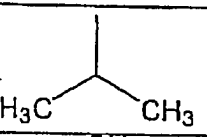
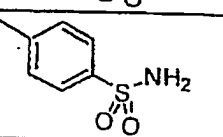
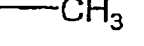
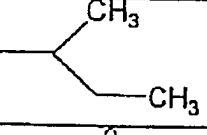
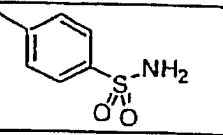
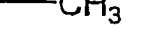
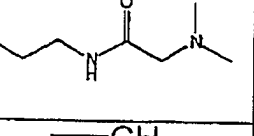
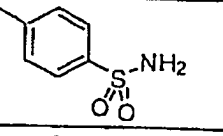
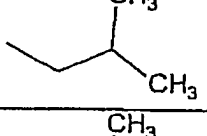
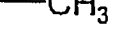
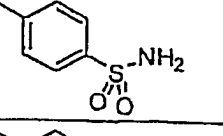
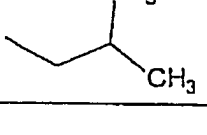
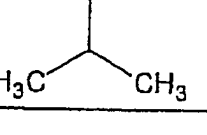
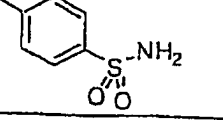
967			
968			
969			
970			
971			
972			
973			
974			
975			
976			
977			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

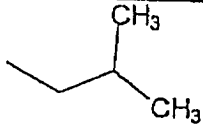
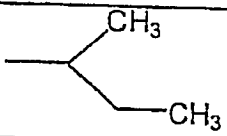
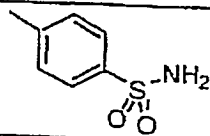
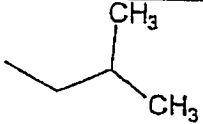
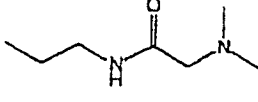
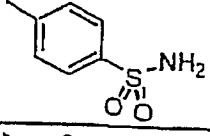
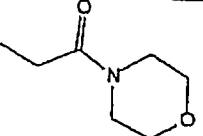
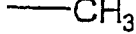
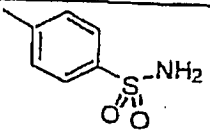
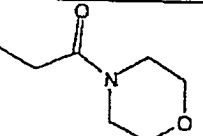
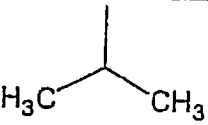
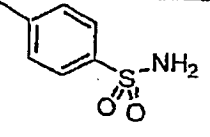
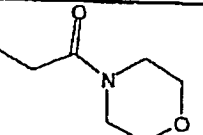
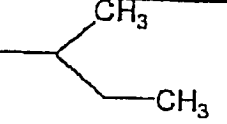
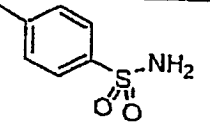
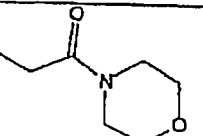
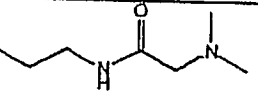
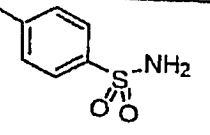
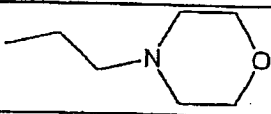


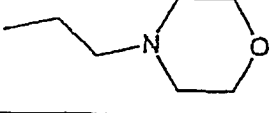
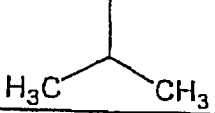

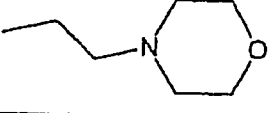
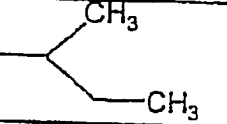

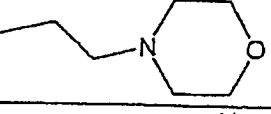
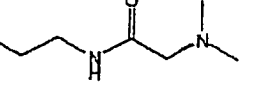

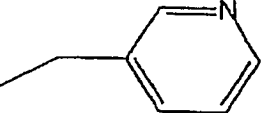


978			
979			
980			
981			
982			
983			
984			
985			
986			
987			
988			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

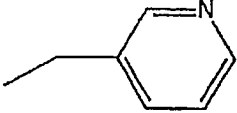
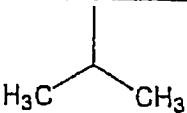

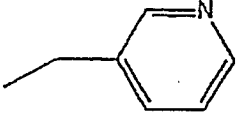
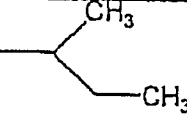

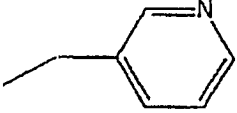
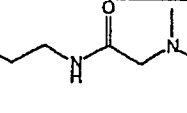

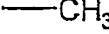
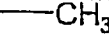

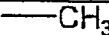
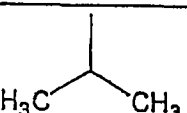

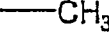
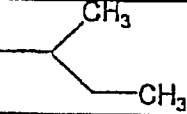

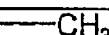
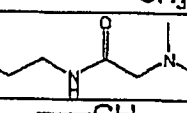

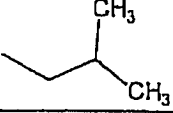
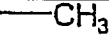

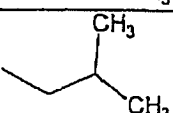
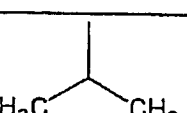

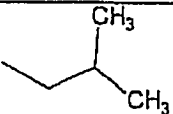
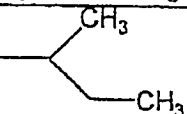

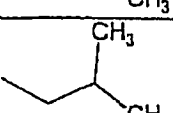
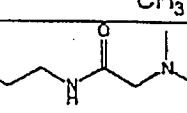

989			
990			
991			
992			
993			
994			
995			
996			
997			
998			
999			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

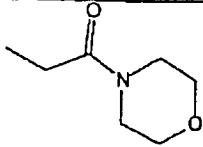
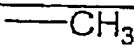

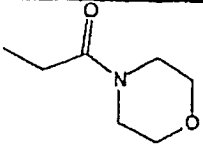
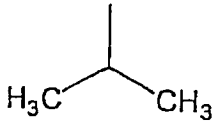

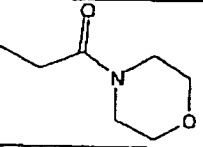
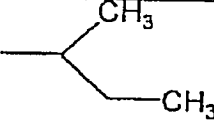

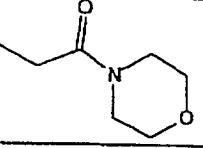
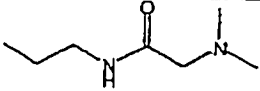

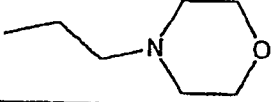
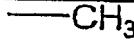
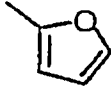
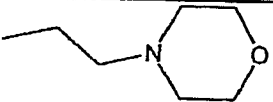
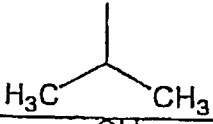
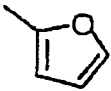
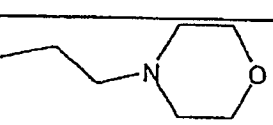
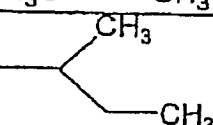

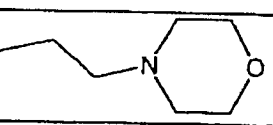
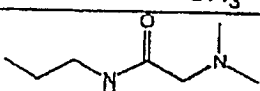

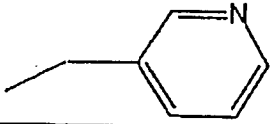
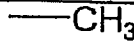
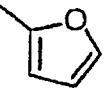
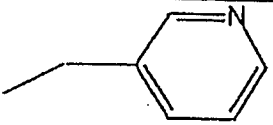
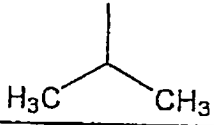
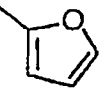
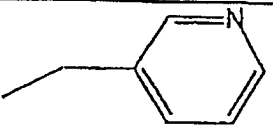
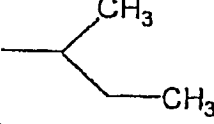

1000			
1001			
1002			
1003			
1004			
1005			
1006			
1007			
1008			
1009			
1010			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

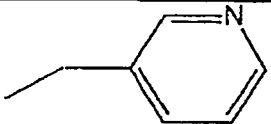
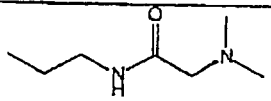
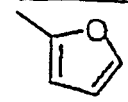
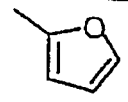
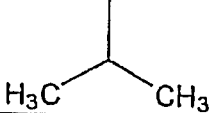
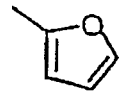
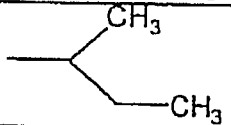
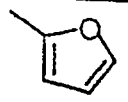
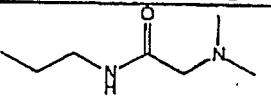
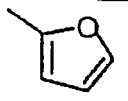
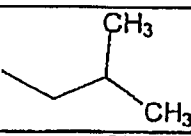
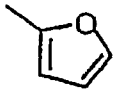
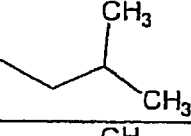
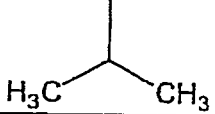
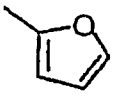
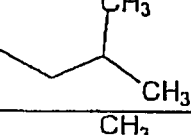
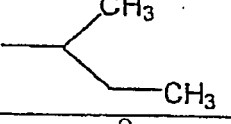
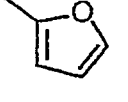
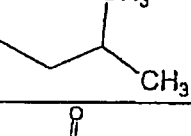
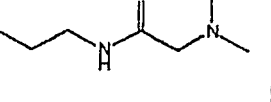
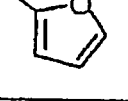
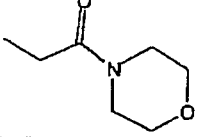
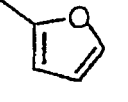
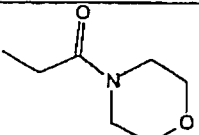
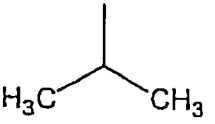
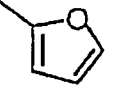
1011			
1012	—CH ₃	—CH ₃	
1013	—CH ₃		
1014	—CH ₃		
1015	—CH ₃		
1016		—CH ₃	
1017			
1018			
1019			
1020		—CH ₃	
1021			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

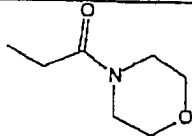
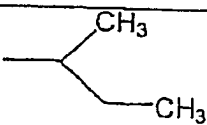

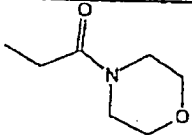
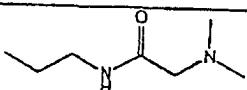
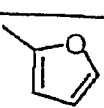
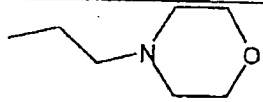
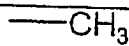
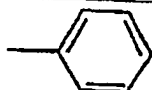
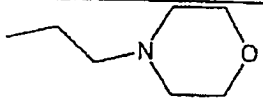
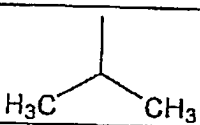
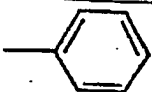

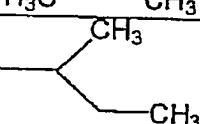
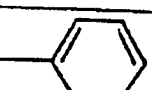

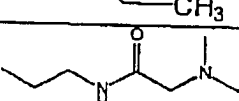
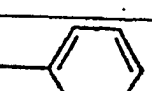
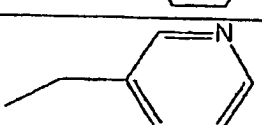
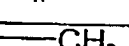
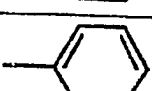

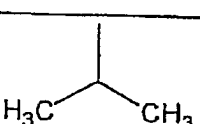
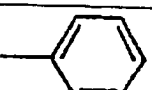
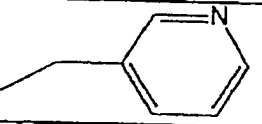
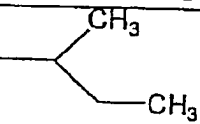
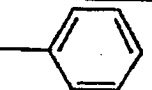
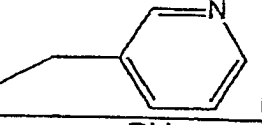
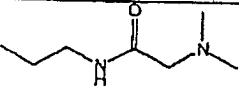
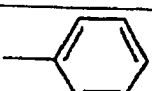
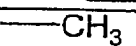
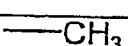
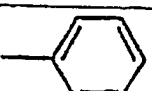

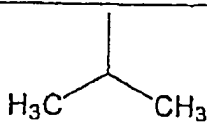
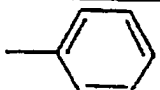

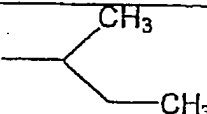
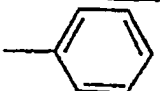
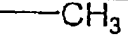
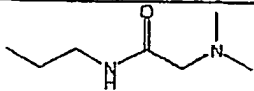
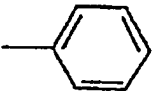
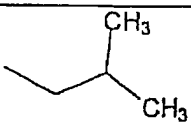
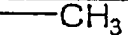
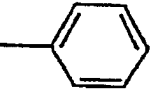
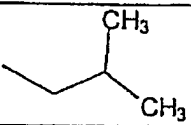
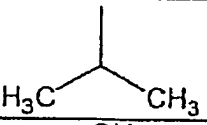
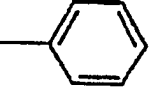
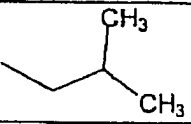
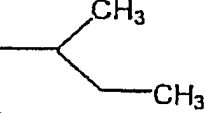
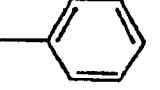
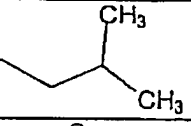
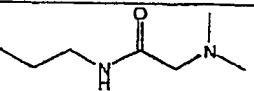
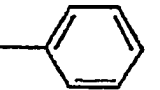
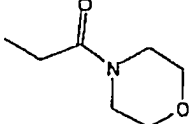

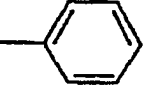
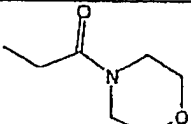
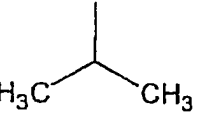
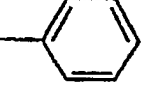
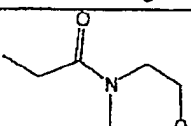
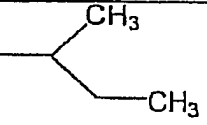
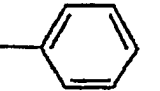
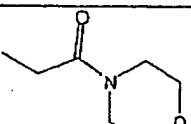
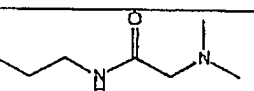
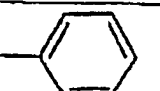
1022			
1023			
1024			
1025			
1026			
1027			
1028			
1029			
1030			
1031			
1032			

Tabelle 8 (Fortsetzung)

1033			
1034			
1035			
1036			
1037			
1038			
1039			
1040			
1041			
1042			
1043			

Behandlungsverfahren

[0050] Ein Verfahren zur Behandlung eines Wirtsäugetiers mit einem Zustand, assoziiert mit pathologischer Matrix-Metalloprotease-Aktivität, wird ebenfalls mit umfasst, aber nicht als solches beansprucht. Das Verfahren umfasst die Verabreichung eines zuvor beschriebenen Metalloprotease-Inhibitors in einer MMP-Enzym-inhibierenden, wirksamen Menge an einen Säugetierwirt mit einem solchen Zustand. Die Verwendung einer Vielzahl wiederholter Verabreichungen wird besonders hervorgehoben.

[0051] Eine in Betracht gezogene Inhibitorverbindung wird zur Behandlung eines Wirtsäugetiers, wie einer Maus, einer Ratte, eines Kaninchens, eines Hundes, eines Pferdes, eines Primaten, wie eines Affen, Schimpansen oder eines Menschen, verwendet, mit einem Zustand, assoziiert mit einer pathologischen Matrix-Metalloprotease-Aktivität.

[0052] Ebenfalls in Betracht gezogen wird die ähnliche Verwendung einer besprochenen Metalloprotease-Inhibitorverbindung bei der Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen für die Behandlung eines Krankheitszustands, der durch die Aktivität von Metalloproteasen wie TNF- α -Konvertase beeinflusst werden kann. Beispiele solcher Krankheitszustände sind das Ansprechen bei Schock und Sepsis in akuter Phase, das Ansprechen bei Koagulation, Blutung und kardiovaskuläre Wirkungen, Fieber und Entzündung, Anorexie und Kachexie. Bei der Behandlung eines Krankheitszustands, assoziiert mit einer pathologischen Matrix-Metalloprotease-Aktivität, kann eine in Betracht gezogene MMP-Inhibitorverbindung verwendet werden, wenn geeignet in Form eines Aminsalzes, das sich von einer anorganischen oder organischen Säure ableitet. Beispiele von Säuresalzen umfassen, aber dies soll keine Beschränkung sein, die Folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Citrat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat, Bisulfat, Butyrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Digluconat, Cyclopentanpropionat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Glucoheptanoat, Glycerolphosphat, Hämisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Fumarat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Methansulfonat, Nicotinat, 2-Naphthalinsulfonat, Oxalat, Palmoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Picrat, Pivalat, Propionat, Succinat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat, Mesylat und Undecanoat.

[0053] Ebenfalls kann eine basische Stickstoff-enthaltende Gruppe quaternisiert sein mit solchen Mitteln, wie niedrigen Alkyl-(C₁-C₆)-halogeniden, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchlorid, -bromiden und -iodiden; Dialkylsulfate, wie Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfate, langkettige (C₈-C₂₀)-Halogenide, wie Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Dodecylchloride, -bromide und -iodide, Aralkylhalogenide, wie Benzyl- und Phenethylbromide und andere, um eine verbesserte Wasserlöslichkeit zu ergeben. Wasser- oder öllösliche Produkte oder dispergierbare Produkte werden dabei je nach Wunsch erhalten. Die Salze werden erhalten, indem die basischen Verbindungen mit der gewünschten Säure kombiniert werden.

[0054] Andere Verbindungen, die bei der vorliegenden Erfindung nützlich sind, sind Säuren, die ebenfalls Salze bilden können. Beispiele umfassen Salze mit Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen, wie Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium, oder mit organischen Basen oder basischen quaternären Ammoniumsalzen. In einigen Fällen können die Salze ebenfalls als Hilfsmittel bei der Isolierung, Reinigung oder Aufspaltung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden.

[0055] Die gesamte tägliche Dosis, die einem Wirtstäugetier in einer einzelnen Dosis oder in unterteilten Dosisportionen einer MMP-Enzym-inhibierenden, wirksamen Menge verabreicht wird, kann in Mengen sein, beispielsweise von etwa 0,001 bis etwa 30 mg/kg Körpergewicht täglich, und üblicherweise ungefähr 0,01 bis etwa 10 mg. Dosisportionenzubereitungen können solche Mengen oder mehrfache Mengen davon für die Herstellung einer täglichen Dosis enthalten. Eine geeignete Dosis kann verabreicht werden in mehreren Unterdosen pro Tag. Mehrere Dosisportionen pro Tag können ebenfalls die gesamte tägliche Dosis erhöhen, sollte eine solche Dosierung von der Person, die das Arzneimittel verschreibt, erwünscht sein.

[0056] Das Dosierungsmuster für die Behandlung eines Krankheitszustandes mit einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder Zubereitung wird gemäß einer Vielzahl von Faktoren, ausgewählt einschließlich dem Typ, dem Alter, dem Gewicht, dem Geschlecht, der Nahrung und dem medizinischen Zustand des Patienten, der Stärke der Krankheit, dem Verabreichungsweg, pharmakologische Überlegungen, wie der Aktivität, Wirksamkeit, pharmakokinetischer und toxikologischer Profile der besonderen verwendeten Verbindung, ob ein Arzneimittel-Abgabesystem verwendet wird, und ob die Verbindung als Teil einer Arzneimittelkombination verabreicht wird. Somit kann das tatsächlich verwendete Dosisschema stark variieren und von dem bevorzugten Dosisschema, das oben dargelegt wurde, abweichen.

[0057] Eine Verbindung, die bei der vorliegenden Erfindung nützlich ist, kann als pharmazeutische Zubereitung formuliert werden. Solche Zubereitungen können oral, parenteral, durch Inhalationsspray, rektal oder topisch in Dosisportionenzubereitungen verabreicht werden, die bekannte, nicht-toxische, pharmazeutisch annehmbare Träger, Adjuvantien und/oder Vehikel je nach Bedarf enthalten. Die topische Verabreichung kann ebenfalls die Verwendung einer transdermalen Verabreichung, wie transdermalen Pflaster oder Iontophorese-Vorrichtungen, umfassen. Der Ausdruck parenteral, wie er hier verwendet wird, umfasst subkutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre, intrasternale Injektion oder Infusionsverfahren. Die Formulierung von Arzneimitteln wird beispielsweise diskutiert in Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; und Liberman, H.A. und Lachman, L., Hrsg., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980.

[0058] Injizierbare Präparate, beispielsweise sterile injizierbare wässrige oder ölhaltige Suspensionen, können gemäß bekannten Verfahren formuliert werden unter Verwendung geeigneter Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel. Das sterile injizierbare Präparat kann ebenfalls eine sterile injizierbare Lö-

sung oder Suspension in einem nicht-toxischen, parenteral annehmbaren Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, beispielsweise als Lösung in 1,3-Butandiol. Unter den annehmbaren Trägern und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden sterile, fixierte Öle üblicherweise als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium verwendet. Für diesen Zweck kann irgendeine Qualität von fixiertem Öl verwendet werden, einschließlich synthetischen Mono- oder Diglyceriden. Zusätzlich finden Fettsäuren, wie Ölsäure, Verwendung in den injizierbaren Präparaten. Dimethylacetamid, grenzflächenaktive Mittel, einschließlich ionischer und nicht-ionischer Detergentien, und Polyethylenglykole können verwendet werden. Gemische von Lösungsmitteln oder Benetzungsmitteln, wie von solchen, wie sie oben erwähnt wurden, sind ebenfalls nützlich.

[0059] Suppositorien für die rektale Verabreichung des Arzneimittels können durch Mischen des Arzneimittels mit einem geeigneten nicht-irritierenden Exzipiens, wie Kakaobutter, synthetischen Mono-, Di- oder Triglyceriden, Fettsäuren und Polyethylenglykolen, die bei üblichen Temperaturen fest sind, aber bei der Rektaltemperatur flüssig sind, und daher im Rektum schmelzen und das Arzneimittel freisetzen, hergestellt werden.

[0060] Feste Dosisformen für die orale Verabreichung können umfassen Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver und Granulate. In solchen festen Dosisformen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen üblicherweise mit einem oder mehreren Adjuvantien, die für den beabsichtigten Verabreichungsweg geeignet sind, kombiniert. Bei der per os-Verabreichung können die Verbindungen mit Lactose, Saccharose, Stärkepulver, Celluloseester von Alkansäuren, Cellulosealkylester, Talk, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Magnesiumoxid, Natrium- und Calciumsalze von Phosphor- und Schwefelsäuren, Gelatine, Akaziengummi, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon und/oder Polyvinylalkohol, vermischt werden und dann für eine geeignete Verabreichung tablettiert oder eingekapselt werden. Solche Kapseln oder Tabletten können Zubereitungen mit kontrollierter Freigabe enthalten, wie sie als Dispersion der aktiven Verbindung in Hydroxypropylmethylcellulose erhältlich sind. Im Falle von Kapseln, Tabletten und Pillen können die Dosisformen ebenfalls Puffermittel, wie Natriumcitrat, Magnesium- oder Calciumcarbonat oder -bicarbonat, enthalten. Tabletten und Pillen können zusätzlich mit enterischen Überzügen hergestellt werden.

[0061] Für therapeutische Zwecke können die Zubereitungen für die parenterale Verabreichung in Form von wässrigen oder nicht-wässrigen, isotonischen, sterilen Injektionslösungen oder Suspensionen vorliegen. Diese Lösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern oder Granulaten mit einem oder mehreren der Träger oder Verdünnungsmittel, wie für die Verwendung bei den Zubereitungen für die orale Verabreichung, hergestellt werden. Diese Verbindungen können gelöst werden in Wasser, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Ethanol, Maisöl, Baumwollsaamenöl, Erdnussöl, Sesamöl, Benzylalkohol, Natriumchlorid und/oder verschiedenen Puffern. Andere Adjuvantien und Arten der Verabreichung sind auf dem pharmazeutischen Gebiet gut und vielfach bekannt.

[0062] Flüssige Dosisformen für die orale Verabreichung können umfassen pharmazeutisch annehmbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere, die inerte Verdünnungsmittel, die üblicherweise auf diesem Gebiet verwendet werden, enthalten, wie Wasser. Solche Zusammensetzungen können ebenfalls Adjuvantien, wie Benetzungsmittel, Emulgiermittel und Suspensionsmittel, und Süßstoffe, Geschmack und Geruchsmittel enthalten.

[0063] Die Menge an aktiven Bestandteilen, die mit den Trägermaterialien unter Herstellung der einfachen Dosisformen kombiniert wird, variiert, abhängig von dem Säugetierwirt, der behandelt wird, und der besonderen Art der Verabreichung. Verschiedene der Sulfonamid-, Sulfinamid- oder Sulfenamidverbindungen gemäß der Erfindung, die entsprechend den oben diskutierten Verfahren verabreicht werden, können als Prodrugs für andere erfindungsgemäße Verbindungen wirken. Prodrugs sind Arzneimittel, die chemisch in vivo oder in vitro durch biologische Systeme in ein aktives Derivat oder in Derivate überführt werden. Prodrugs werden im Wesentlichen auf gleiche Weise wie andere erfindungsgemäße pharmazeutische Verbindungen verabreicht. Beispiele für Prodrugs entsprechend der Struktur einer Verbindung der Formel VII, worin R¹⁴ Acyl bedeutet.

Herstellung nützlicher Verbindungen

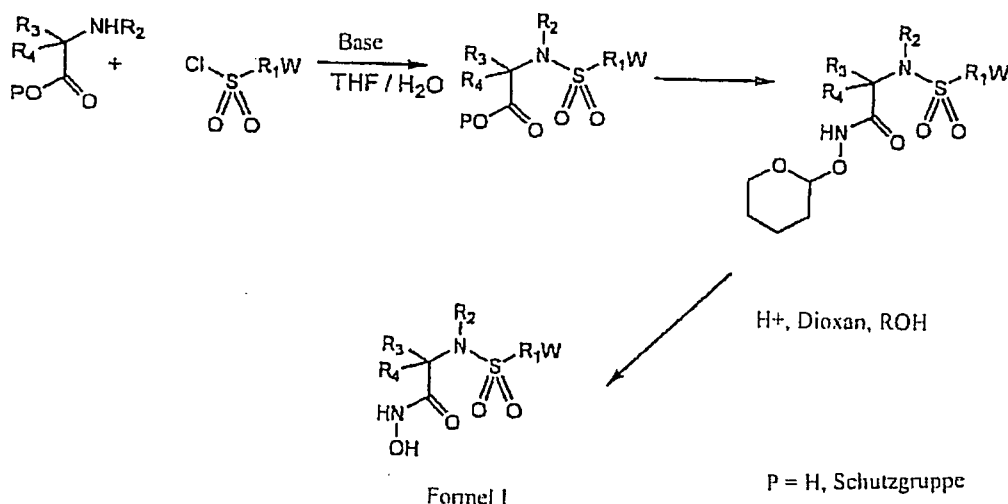
[0064] Besonders umfasst unter den erfindungsgemäßen individuellen Verbindungen sind Carbonsäureverbindungen, entsprechend je den Hydroxamsäureverbindungen der Tabellen 1-8. Jede solcher Carbonsäureverbindungen besitzt die Struktur, wie sie für die entsprechende Hydroxamsäureverbindung der Tabellen dargestellt ist, ausgenommen, dass die Carbonsäure eine -OH-Gruppe an derselben Stelle in der Struktur wie die HO-NH-Gruppe der Hydroxamsäure enthält. Die Erfindung umfasst somit spezifisch eine Carbonsäureverbindung, die je entspricht den Beispielen 4-17 der Tabelle 1; den Beispielen 18-31 der Tabelle 2; den Beispielen

32-45 der Tabelle 3; den Beispielen 46-59 der Tabelle 4; den Beispielen 4-303 der Tabelle 5; den Beispielen 304-563 der Tabelle 6; den Beispielen 564-763 der Tabelle 7; den Beispielen 764-1043 der Tabelle 8. Die Erfindung umfasst ebenfalls spezifisch Carbonsäureverbindungen, die jedem der Arbeitsbeispiele 1-4, die folgen, entspricht.

[0065] Die Schemata I und III und die Schemata 1, 2, 4, 5, 6 und 7 erläutern Verfahren für Beispiele der chemischen Umwandlungen, die für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich sein können. Diese Synthesen, wie alle hier diskutierten Reaktionen, können unter trockener Inertatmosphäre, wie Stickstoff oder Argon, falls erwünscht, durchgeführt werden. Die ausgewählten Reaktionen, die dem Fachmann geläufig sind, können unter trockener Atmosphäre, wie trockener Luft, durchgeführt werden, wohingegen andere synthetische Stufen, beispielsweise wässrige Säure- oder Basenester- oder Amidhydrolysen, unter Laborluft durchgeführt werden.

[0066] Somit können allgemein die Auswahl des Ausgangsmaterials und die Reaktionsbedingungen variieren, was dem Fachmann geläufig ist. Im Allgemeinen ist kein einfacher Satz von Bedingungen beschränkend, da Variationen je nach Bedarf durchgeführt werden können. Die Bedingungen werden ebenfalls so wie gewünscht ausgewählt, so dass sie dem spezifischen Zweck, wie Herstellungen in kleinem Maßstab oder Herstellung in großem Maßstab, genügen. In jedem Fall wird die Verwendung von weniger sicheren oder weniger für die Umwelt gesunden Materialien oder Reagentien üblicherweise minimal gehalten. Beispiele solcher weniger wünschenswerter Materialien sind Diazomethan, Diethylether, Schwermetallsalze, Dimethylsulfid, Chloroform, Benzol und ähnliche.

Schema I

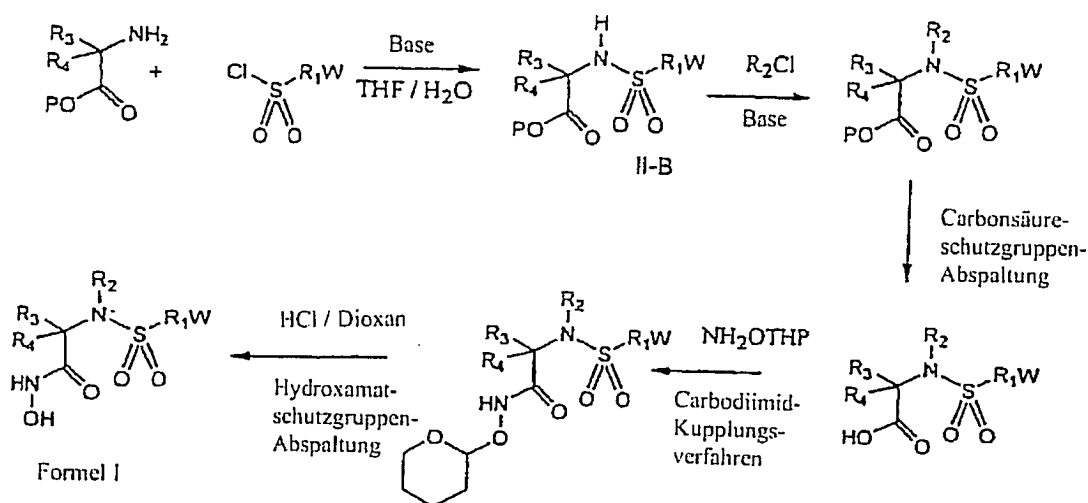


[0067] Im Schema 1 ist die Umwandlung einer N-substituierten alpha-Aminosäure, geschützt oder ungeschützt, in eine Verbindung der Formel I dargestellt. Die Aminosäure kann mit einer Gruppe P, wie einem Alkylester, wie Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Tetrahydropyranyl und ähnlichen, oder mit einem Arylalkylester, wie Benzyl, geschützt sein. Die Behandlung dieses Amins mit Sulfonyl-, Sulfinyl- oder Sulfenylchlorid ergibt das entsprechende Amid. Eine Base wird üblicherweise zur Inaktivierung der HCl, die aus dem Säurechlorid freigesetzt wird, verwendet, und es wird so sein, dass sie nicht mit dem Sulfonylchlorid reagiert, d.h., Ammoniak, I°- oder II°-Amine würden üblicherweise nicht verwendet. Beispiele von Basen, die verwendet werden können, umfassen beispielsweise Metallhydroxide, wie Natrium-, Kalium-, Lithium- oder Magnesiumhydroxid, Oxide, wie die von Natrium, Kalium, Lithium, Calcium oder Magnesium, Metallcarbonate, wie die von Natrium, Kalium, Lithium, Calcium oder Magnesium, Metallbicarbonate, wie Natriumbicarbonat oder Kaliumbicarbonat, I°, II°- oder III°-organische Amine, wie Alkylamine, Arylalkylamine, Alkylarylalkylamine, heterocyclische Amine oder Heteroarylamine, Ammoniumhydroxide oder quaternäre Ammoniumhydroxide. Als nicht-beschränkende Beispiele können solche Amine umfassen Triethylamin, Trimethylamin, Diisopropylamin, Methyl-diisopropylamin, Diazabicyclononan, Tribenzylamin, Dimethylbenzylamin, Morpholin, N-Methylmorpholin, N,N'-Dimethylpiperazin, N-Ethylpiperidin, 1,1,5,5-Tetramethylpiperidin, Dimethylaminopyridin, Pyridin, Chinolin, Tetramethylethylenediamin und ähnliche. Nichtbeschränkende Beispiele von Ammoniumhydroxiden, die üblicherweise aus Aminen und Wasser hergestellt sind, können umfassen Ammoniumhydroxid, Triethylammoniumhydroxid, Trimethylammoniumhydroxid, Methyl-diisopropylammoniumhydroxid, Tribenzylammoniumhydroxid, Dimethylbenzylammoniumhydroxid, Morpholiniumhydroxid, N-Methylmorpholiniumhydroxid, N,N'-Dimethylpiperaziniumhydroxid, N-Ethylpiperidiniumhydroxid und ähnliche. Nicht-beschränkende Beispiele für quaternäre Ammoniumhy-

droxide können umfassen Tetraethylammoniumhydroxid, Tetramethylammoniumhydroxid, Dimethyldiisopropylammoniumhydroxid, Benzylmethyldiisopropylammoniumhydroxid, Methyldiazabicyclononylammoniumhydroxid, Methyltribenzylammoniumhydroxid, N,N-Dimethylmorpholiniumhydroxid, N,N,N',N'-Tetramethylpiperaziniumhydroxid und N-Ethyl-N'-hexylpiperidiniumhydroxid und ähnliche. Metallhydride, -amide oder -alkoholate, wie Calciumhydrid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Lithiumhydrid, Natriummethoxid, Kalium-tert.-butoxid, Calciummethoxid, Magnesiummethoxid, Natriumamid, Kaliumdiisopropylamid und ähnliche, können ebenfalls geeignete Reagentien sein. Organometallische deprotonierende Mittel, wie Alkyl- oder Aryllithiumreagentien, wie Methyl-, Phenyl- oder Butyllithium, Grignard-Reagentien, wie Methylmagnesiumbromid oder Methylmagnesiumchlorid, Organocadium-Reagentien, wie Dimethylcadium und ähnliche, können ebenfalls als Basen für die Salzbildung oder Katalyse der Reaktion dienen. Quaternäre Ammoniumhydroxide oder gemischte Salze sind ebenfalls nützlich für die Aktivierung der Phasenübergangskupplungen und dienen als Phasenreagentien.

[0068] Die erste Reaktion in Schema 1 wird ebenfalls durch die Verwendung eines gemischten Lösungsmittels THF/H₂O erläutert. Dies ist ein Lösungsmittelsystem, jedoch können andere ebenfalls nützlich sein. Beispielsweise können die Reaktionsmedien aus einem einfachen Lösungsmittel, gemischten Lösungsmitteln der gleichen oder unterschiedlichen Klassen bestehen, oder als Reagentien in einem einfachen oder gemischten Lösungsmittelsystem dienen. Die Lösungsmittel können protisch, nicht-protisch oder dipolar-aprotisch sein. Nicht-beschränkende Beispiele von protischen Lösungsmitteln umfassen Wasser, Methanol (MeOH), denaturiertes oder reines, 95%iges oder absolutes Ethanol, Isopropanol und ähnliche. Typische nicht-protische Lösungsmittel umfassen Aceton, Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, Diethylether (Ether), tert.-Butylmethylether (TBME), aromatische Verbindungen, wie Xylol, Toluol oder Benzol, Ethylacetat, Methylacetat, Butylacetat, Trichlorethan, Methylenchlorid, Ethylendichlorid (EDC), Hexan, Heptan, Isooctan, Cyclohexan und ähnliche. Dipolar-aprotische Lösungsmittel umfassen Verbindungen, wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMAc), Acetonitril, Nitromethan, Tetramethylharnstoff N-Methylpyrrolidon und ähnliche.

Schema 2



P = H, Schutzgruppe

[0069] Nicht-beschränkende Beispiele von Reagentien, die als Lösungsmittel oder als Teil eines gemischten Lösungsmittelsystems verwendet werden können, umfassen organische oder anorganische mono- oder multiprotische Säuren oder Basen, wie Chlorwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Triethylamin, Morpholin, N-Methylmorpholin, Piperidin, Pyrazin, Piperazin, Pyridin, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Alkohole, Ammoniak oder Amine, zur Herstellung von Estern oder Amiden und ähnlichen.

[0070] Säuren werden bei vielen Reaktionen während der verschiedenen Synthese verwendet. In dem Schema 1 ist die Säureverwendung für die Entfernung der THP-Schutzgruppe unter Bildung der Hydroxamsäure der Formel I erläutert. Die Säure kann eine mono-, di- oder triprotische organische oder anorganische Säure sein. Beispiele von Säuren umfassen Chlorwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Hydrobromsäure, Hydrofluorsäure, Carbonsäure, phosphorige Säure, p-Toluolsulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Trifluoressigsäure, Difluoressigsäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 2,6-Dimethylbenzolsulfonsäure, Trichloressigsäure, Nitrobenzoesäure, Dinitrobenzoesäure, Trinitrobenzoesäure und ähnliche. Sie können ebenfalls Lewis-Säuren sein, wie Alu-

miniumchlorid, Bortrifluorid, Antimonpentafluorid und ähnliche. Ein bevorzugtes Lösungsmittel bei diesem Typ der Reaktion ist Dioxan, mit einem Alkohol oder Wasser, jedoch kann irgend ein Lösungsmittelsystem mit einer Komponente, die ein protisches Lösungsmittel ist, nützlich sein.

[0071] Im Schema 1 ist die Umwandlung einer Carbonsäure, geschützt als Ester oder Amid, in ein Hydroxamsäure-Derivat, wie eine O-Arylalkylether- oder O-Cycloalkoxyalkylethergruppe, dargestellt. Insbesondere ist bei diesem Schema die Schutzgruppe des Hydroxylamins die THP-Gruppe. Wenn Hydroxylamin verwendet wird, kann die Behandlung eines Esters oder eines Amids mit einem oder mehreren Äquivalenten Hydroxylaminhydrochlorid bei Raumtemperatur oder darüber in einem Lösungsmittel oder in Lösungsmitteln, üblicherweise protischen oder teilweise protischen, wie solchen, die oben angegeben wurden, die Hydroxamsäure direkt ergeben. Dieses Austauschverfahren kann weiter durch Zugabe von zusätzlicher Säure katalysiert werden. Alternativ kann eine Base, wie ein Salz eines Alkohols, als Lösungsmittel verwendet werden, beispielsweise Natriummethoxid in Methanol, kann zur Bildung von Hydroxylamin aus Hydroxylaminhydrochlorid in situ verwendet werden, wobei mit einem Ester oder Amid ausgetauscht wird. Wie oben erwähnt, kann der Austausch durchgeführt werden mit einem geschützten Hydroxylamin, wie Tetrahydropyranylhdroxyamin (THPONH_2), Benzylhydroxylamin (BnONH_2) und ähnlichen, wobei in diesem Fall Verbindungen, wie sie im Schema 1 dargestellt sind, d.h. Tetrahydropyranyl (THP)- oder Benzyl (Bn)-hydroxamsäure-Derivate die Produkte sind. Die Entfernung der Schutzgruppen, sofern erwünscht, beispielsweise folgend auf weitere Umwandlungen in einem anderen Teil des Moleküls oder nach der Lagerung, wird gemäß Standardverfahren, die auf diesem Gebiet gut bekannt sind, durchgeführt, wie durch Säurehydrolyse der THP-Gruppe, wie oben diskutiert, oder reduktive Entfernung der Benzylgruppe mit Wasserstoff und einem Metallkatalysator, wie Palladium, Platin, Palladium auf Kohle oder Nickel.

[0072] Wenn P Wasserstoff bedeutet, d.h., wenn das Zwischenprodukt eine Carbonsäure ist, können Standard-Kupplungsreaktionen verwendet werden. Beispielsweise kann die Säure in ein Säurechlorid, gemischtes Anhydrid oder aktivierten Ester überführt werden und mit Hydroxylamin oder einem geschützten Hydroxylamin in Anwesenheit einer nicht-kompetitiven Base für den Stickstoff der acylierten Verbindung umgewandelt werden. Dies ist das gleiche Produkt, wie oben diskutiert. Kupplungen dieser Art sind gut bekannt und besonders in der Peptid- und Aminosäure-Chemie.

[0073] In dem Schema II wird eine weitere mögliche Synthese der Verbindungen der Formel I, ausgehend aus einer geschützten oder nicht-geschützten Aminosäure, dargestellt. Die Sulfonylierung der Aminogruppe erfolgt wie oben diskutiert, wobei das Sulfonamid IIB gebildet wird. Diese Verbindung ist ein sekundäres Sulfonamid und ist als solches sauer und kann mit einer R^2 -Gruppe alkyliert werden. Die Alkylierung ist ein gut bekanntes Verfahren und kann durch Behandlung des Sulfonamids mit einer Base unter Bildung des entsprechenden Anions, Zugabe eines elektrophilen Reagens und Ablaufenlassen der SN_2 -Reaktion durchgeführt werden. Elektrophile umfassen Halogen-Derivate, Sulfonatester, Epoxide und ähnliche. Die Basen und Lösungsmittel, die im Zusammenhang mit Schema I diskutiert wurden, sind für dieses Schema ebenfalls anwendbar. Bevorzugte Basen sind solche, die sterisch gehindert sind, so dass eine Konkurrenz mit dem Elektrophilen minimiert wird. Zusätzlich bevorzugte Basen sind Metallhydride, Amidanionen oder organometallische Basen, wie Butyllithium. Die erwähnten Lösungsmittel, Lösungsmittelgemische oder Lösungsmittel/Reagens-Gemische sind zufriedenstellende, aber nicht-protische oder dipolar-aprotische Lösungsmittel, wie Aceton, Acetonitril, DMF und dergleichen und sind Beispiele bevorzugter Klassen.

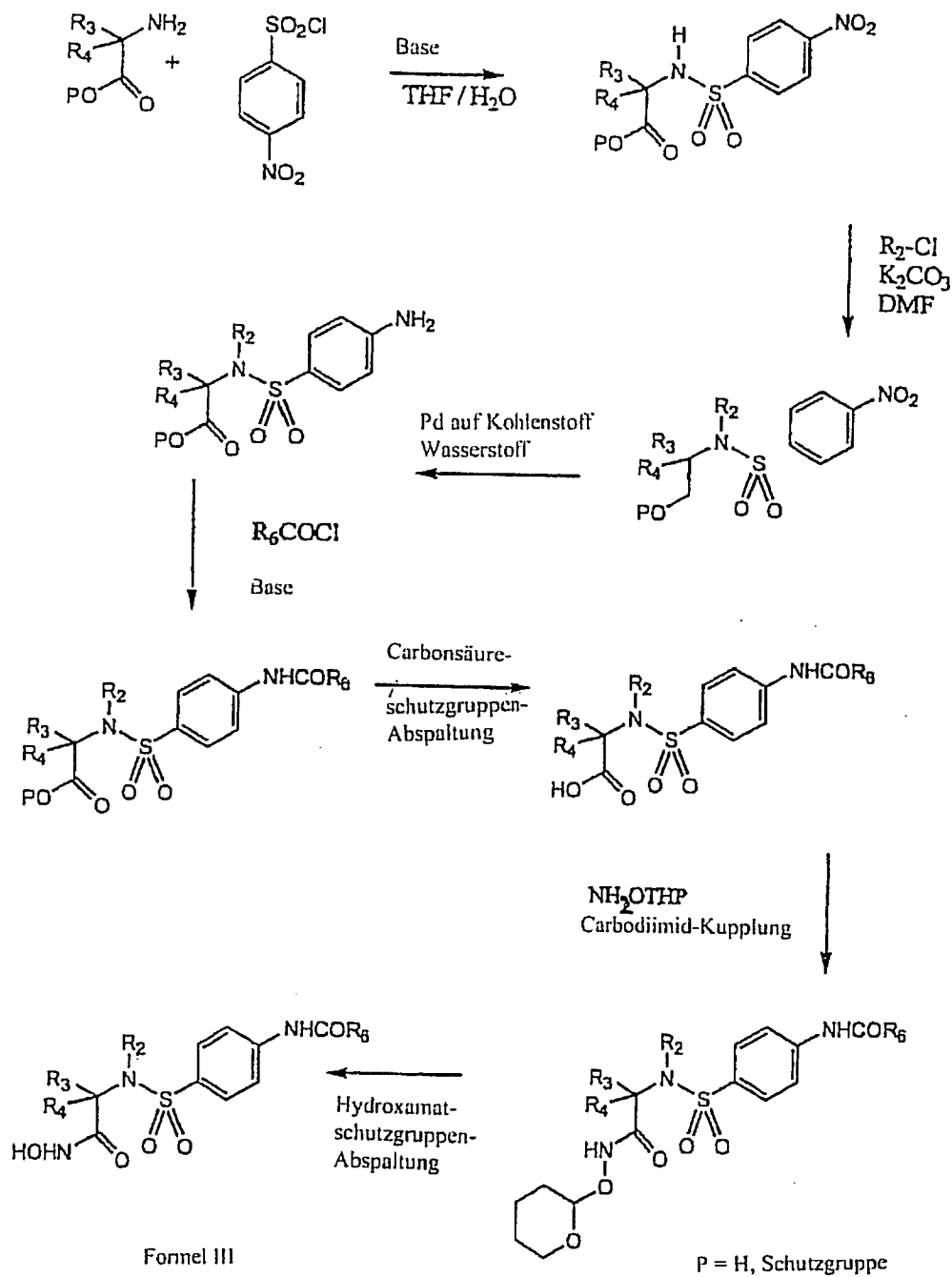
[0074] Schema III veranschaulicht das Potential für die Verwendung eines Sulfonylchloridreagens, insbesondere Nitrobenzolsulfonylchlorid, zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen. Es sollte bemerkt werden, dass dieses Reagens der Veranschaulichung dient und keine Beschränkung oder ein Erfordernis darstellt. Nach der Kupplung mit einer Aminosäure und der Alkylierung des Kupplungsproduktes, falls erforderlich, kann das Nitrosulfonamid reduziert werden, um eine nützliche Aminoverbindung zur Verfügung zu stellen. Die Aminogruppe kann, falls gewünscht, alkyliert werden. Sie kann mit einem Aroylchlorid, Heteroaryl oder anderen R^6 -Aminocarbonyl-Bildungsmitteln zur Bildung einer erfindungsgemäßen $-\text{C}(=\text{O})-$ oder $-\text{S}(=\text{O})_n$ -Verbindung acyliert werden. Das Aminosulfonamid kann auch mit einem Carbonsäureesterchlorid, wie in Schema IV gezeigt, einem Sulfonylchlorid, wie in Schema V oder in Schema VII gezeigt, oder einem Carbamoylchlorid oder Isocyanat, wie in Schema VI gezeigt, zur Herstellung des/der entsprechenden erfindungsgemäßen Carbamats, Sulfonamide oder Harnstoffe umgesetzt werden. Die Acylierung von Aminen dieses Typs ist im Stand der Technik gut bekannt und die Reagentien sind ebenfalls gut bekannt. Üblicherweise werden diesen Reaktionen in aprotischen Lösungsmitteln unter inerte und/oder trockener Atmosphäre bei etwa 45°C bis etwa -10°C durchgeführt. Ein Äquivalent einer nicht-kompetitiven Base wird üblicherweise mit Sulfonylchlorid-, Säurechlorid- oder Carbonylchloridreagentien verwendet. Nach dieser Acylierungsstufe kann die Synthese der erfindungsgemäßen Hydroxamsäureprodukte, wie oben beim Schema I und Schema II diskutiert, durchgeführt

werden.

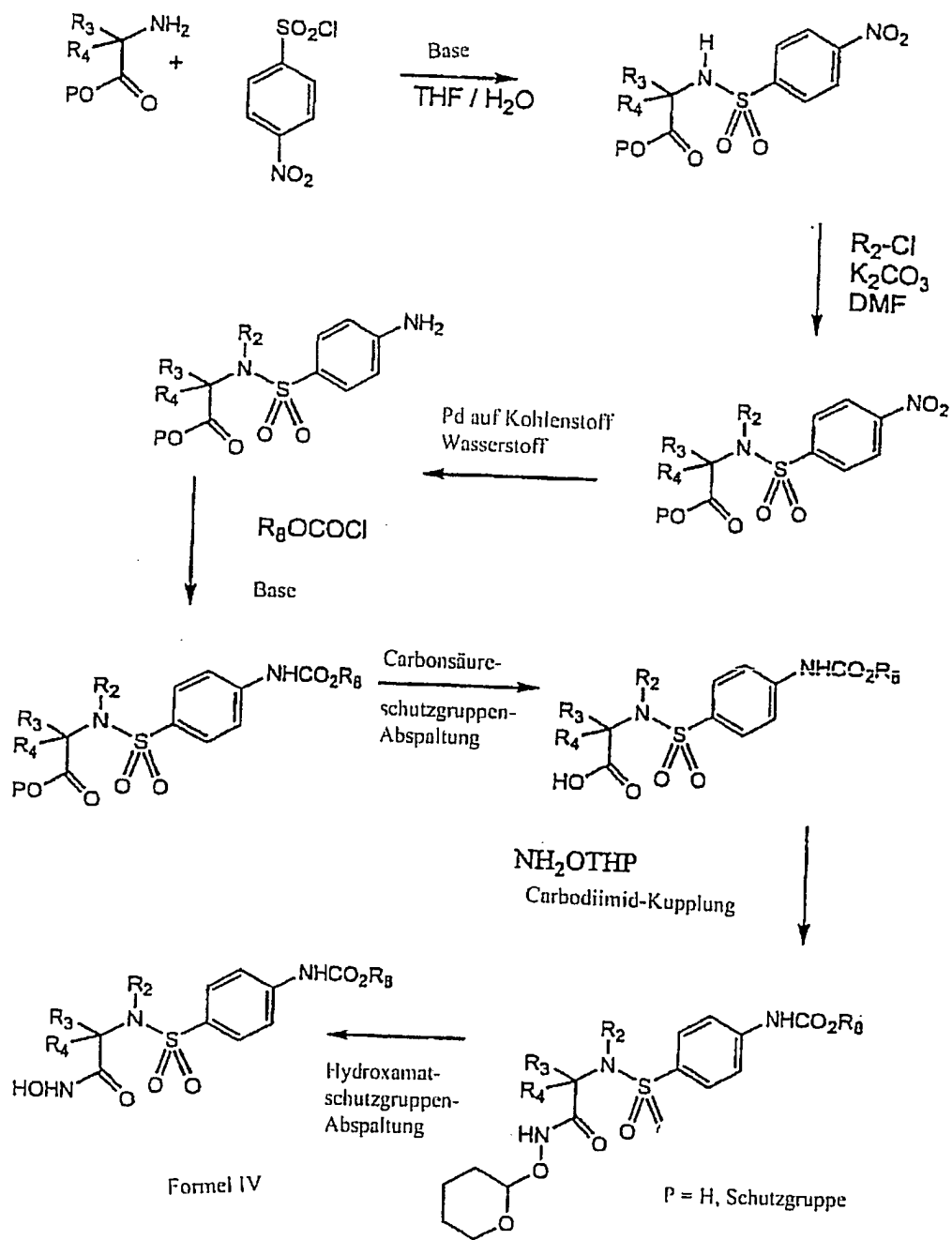
[0075] Die Schemata II bis VI erläutern ebenfalls die mögliche Reduktion eines Nitrobenzolsulfonamids unter Bildung von einem Aminosulfonamid. Die Reduktion der Nitrogruppen zu Aminen ist gut bekannt, wobei ein bevorzugtes Verfahren die Hydrierung ist. Es wird üblicherweise ein Metallkatalysator, wie Rh, Pd, Pt, Ni oder ähnliche, mit oder ohne zusätzlichen Träger, wie Kohlenstoff, Bariumcarbonat und ähnliche, verwendet. Die Lösungsmittel können protische oder nicht-protische reine Lösungsmittel oder gemischte Lösungsmittel, je nach Bedarf, sein. Diese Reduktionen können bei Atmosphärendruck bis zu einem Druck von mehreren Atmosphären durchgeführt werden, wobei Atmosphärendruck bis etwa 40 pounds per square Inch (psi) bevorzugt ist.

[0076] Andere Sulfonylchloridreagentien können ebenfalls bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie in diesen Schemata erläutert, verwendet werden. Beispiele sind Fluoraryl- oder Fluorheteroarylsulfonylchloride, Azidoaryl- oder Azidoheteroaryl- oder Amid-, Carbonat-, Carbamat- oder Harnstoff-substituierte Aryl- oder Heteroarylsulfonylchloridreagentien. Azide können beispielsweise in eine Aminogruppe unter Verwendung von Wasserstoff mit einem Metallkatalysator oder einem Metallchelatkatalysator oder einem aktivierten Hydridübertragungsreagens reduziert werden. Die Fluor-substituierte Sulfonsäure oder das Sulfonamid kann mit einem Nukleophilen, wie Ammoniak oder einem primären Amin, gegebenenfalls unter Druck, behandelt werden, wobei eine Amino- oder substituierte (R5)-Aminogruppe erhalten wird, die als Reagens, wie im Schema III und in den Schemata 4-7 erläutert, reagieren kann.

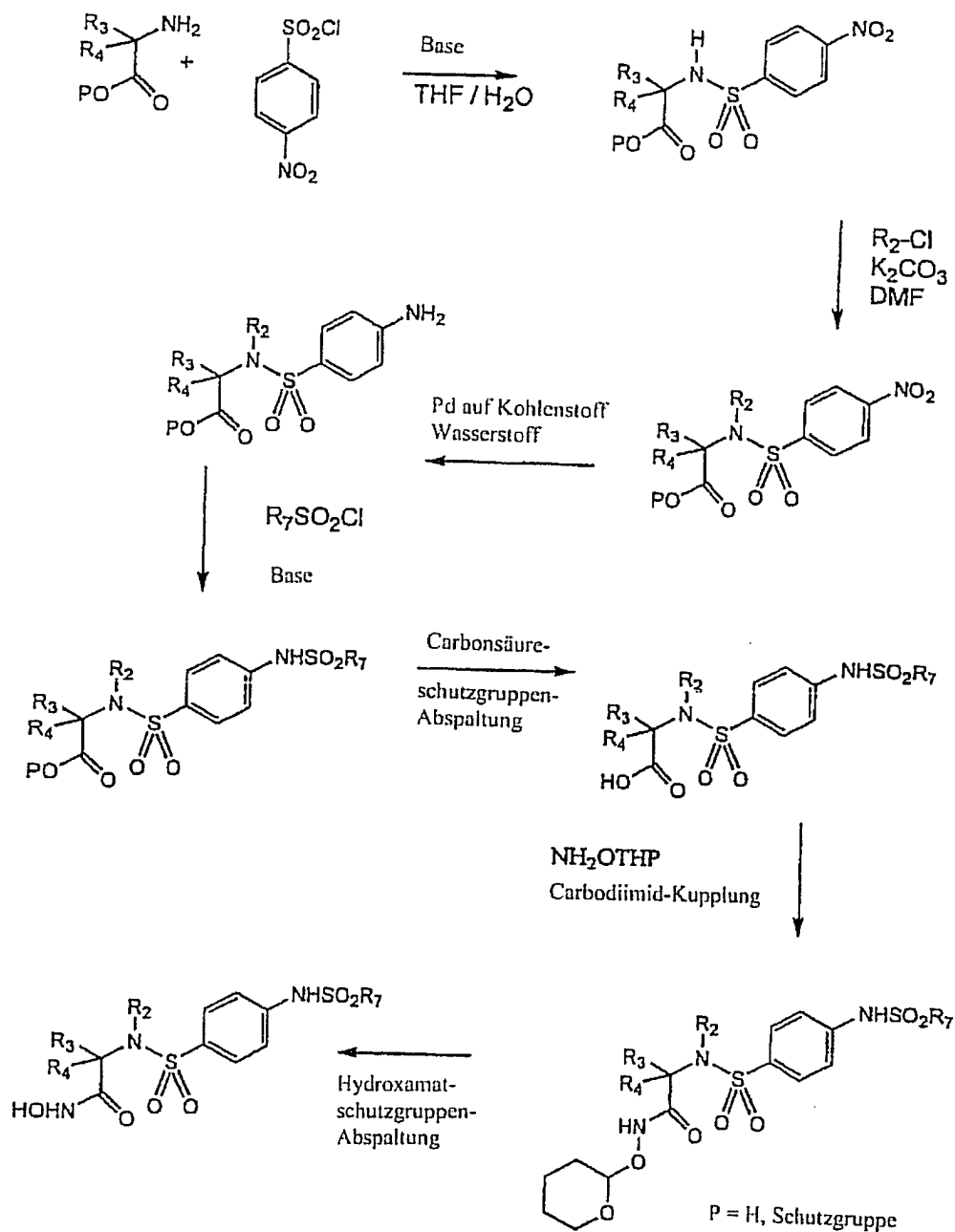
Schema III



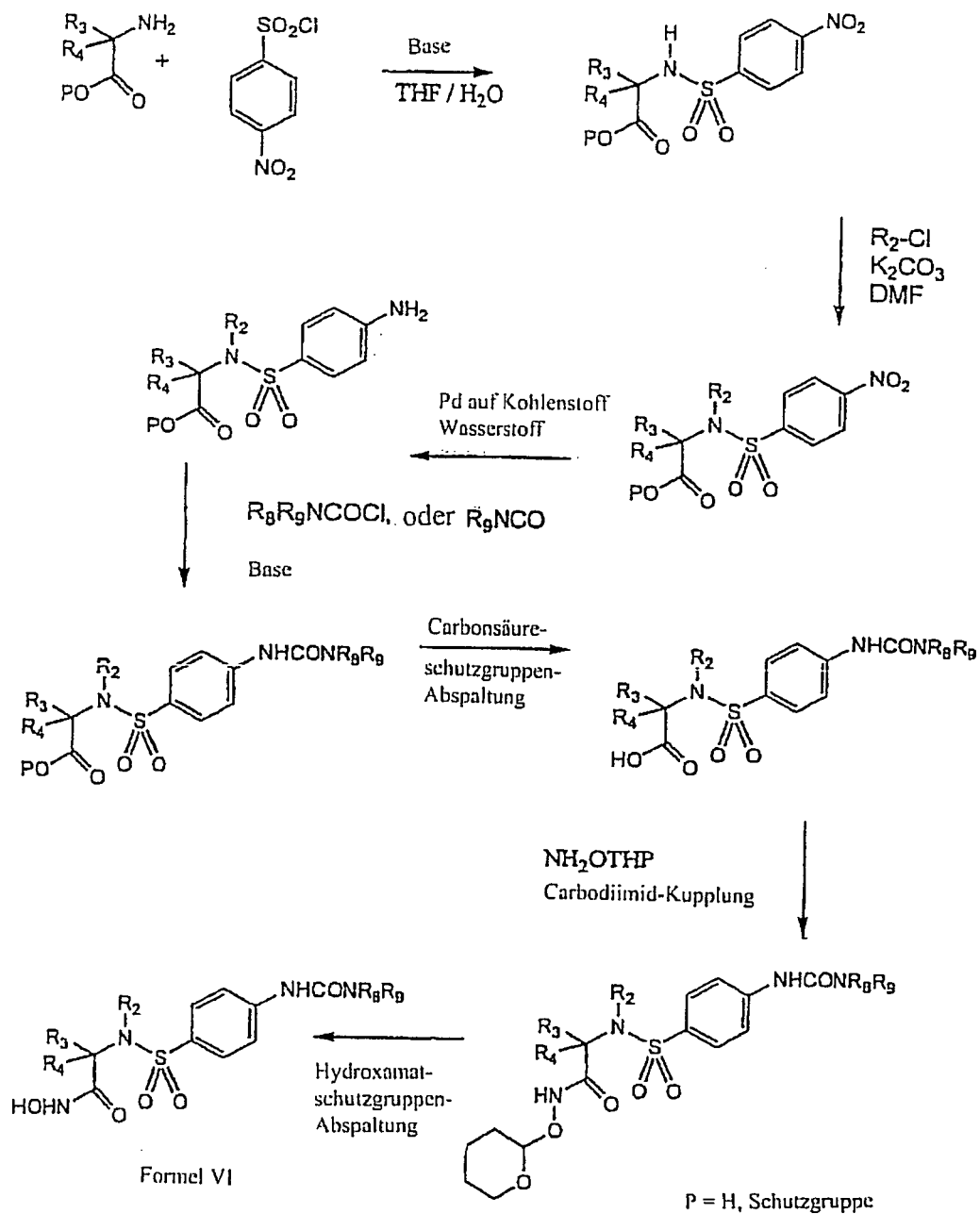
Schema 4



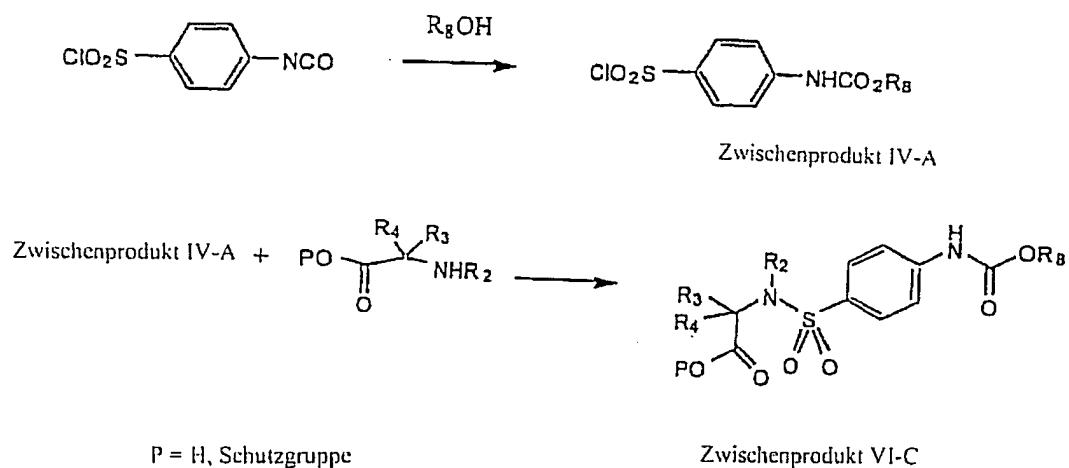
Schema 5



Schema 6



Schema 7



[0077] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen und können somit in Form optischer Isomere, wie auch in Form racemischer oder nicht-racemischer Gemische davon, vorliegen. Die optischen Isomere können durch Aufspaltung der racemischen Gemische gemäß bekannten Verfahren, die gut bekannt sind, erhalten werden, beispielsweise durch Bildung der diastereoisomeren Salze durch Behandlung mit einer optisch aktiven Säure oder Base. Beispiele von geeigneten Säuren sind Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Ditoluoylweinsäure und Camphersulfonsäure. Die Gemische der Diastereoisomeren werden dann durch Kristallisation, gefolgt von Freisetzung der optisch aktiven Basen aus diesen Salzen, getrennt. Ein anderes Verfahren für die Trennung der optischen Isomeren umfasst die Verwendung der chiralen Chromatographiesäule, die optimal ausgewählt wird, so dass die Trennung der Enantiomeren maximal erfolgt. Ein noch anderes verfügbares Verfahren umfasst die Synthese von kovalenten diastereoisomeren Molekülen, beispielsweise Estern, Amiden, Acetalen, Ketalen und ähnlichen, durch Umsetzung der Verbindung der Formel I mit einer optisch aktiven Säure in einer aktivierten Form, einem optisch aktiven Diol oder einem optisch aktiven Isocyanat. Die synthetisierten Diastereoisomeren können durch bekannte Verfahren, wie Chromatographie, Destillation, Kristallisation oder Sublimation, getrennt werden und dann hydrolysiert werden, wobei die Enantiomer-reine Verbindung erhalten wird. In einigen Fällen ist die Hydrolyse zu dem optisch aktiven Stammarzneimittel nicht erforderlich, bevor die Dosierung des Patienten erfolgt, da die Verbindung als Prodrug wirken kann. Die optisch aktiven Verbindungen der Formel I können auf ähnliche Weise durch Verwendung optisch aktiver Ausgangsmaterialien erhalten werden.

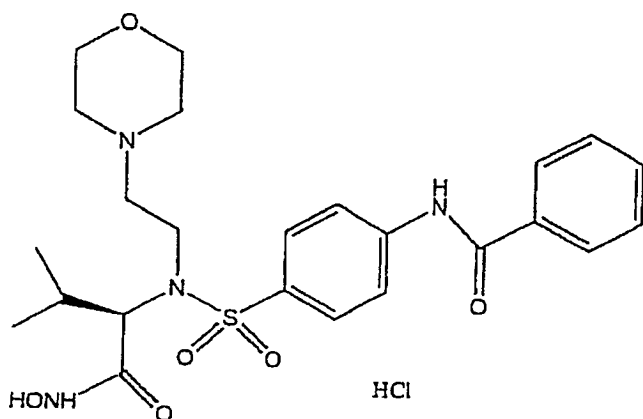
[0078] Umfasst werden Äquivalente der allgemeinen Formeln, wie oben für die MMP-Inhibitorverbindungen und Derivate, wie auch für die Zwischenprodukte angegeben, die Verbindungen sind, die diesen entsprechen und die gleichen allgemeinen Eigenschaften besitzen, wie die Tautomeren davon, und Verbindungen mit einem oder mehreren der verschiedenen R-Gruppen sind einfache Variationen der Substituenten, wie hier definiert, beispielsweise worin R eine höhere Alkylgruppe ist als angegeben. Zusätzlich ist, wenn ein Substituent Wasserstoff ist oder als Wasserstoff bezeichnet wird, die genaue chemische Natur des Substituenten, der anders als Wasserstoff in dieser Stellung ist, beispielsweise eine Hydrocarbylgruppe oder ein Halogen, eine Hydroxyamino und ähnliche funktionelle Gruppe, nicht kritisch, solange die Gesamtaktivität und/oder das Syntheseverfahren nicht nachteilig beeinflusst wird. Beispielsweise ist es bekannt, dass zwei Hydroxylgruppen, zwei Aminogruppen, zwei Thiolgruppen oder ein Gemisch aus zwei Wasserstoffheteroatomgruppen an dem gleichen Kohlenstoff ohne Schutz oder als Derivat nicht stabil sind.

[0079] Die oben beschriebenen chemischen Reaktionen werden im Allgemeinen in ihrer breitesten Anwendung für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen offenbart. Gelegentlich können die Reaktionen nicht für jede Verbindung, die in dem offenbarten Umfang enthalten ist, anwendbar sein. Die Verbindungen, für die dies zutrifft, sind leicht von dem Fachmann erkennbar. In allen solchen Fällen können die Reaktionen entweder erfolgreich nach bekannten Modifizierungen, die dem Fachmann geläufig sind, durchgeführt werden, beispielsweise durch geeigneten Schutz der störenden Gruppen, durch Wechseln zu alternativen bekannten Reagentien, durch Routinemodifizierungen der Reaktionsbedingungen und ähnlichen, oder andere Reaktionen, die hier beschrieben werden oder sonst bekannt sind, können für die Herstellung der entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden. Bei allen Herstellungsverfahren sind alle Ausgangsmaterialien bekannt oder leicht aus bekannten Ausgangsmaterialien herzustellen.

Die beste Art für die Durchführung der Erfindung

[0080] Ohne weitere Erklärung wird angenommen, dass der Fachmann unter Verwendung der vorherigen Beschreibung die vorliegende Erfindung in ihrem vollen Ausmaß verwenden kann. Die folgenden bevorzugten spezifischen Ausführungsformen dienen daher nur zur Erläuterung und beschränken den Rest der Offenbarung auf keinerlei Weise.

Beispiel 1. N-Hydroxy-2(R)-[[[(4-benzoylamino)-benzolsulfonyl][(4-ethylmorpholino)amino]-3-methylbutana-
mid, Hydrochlorid



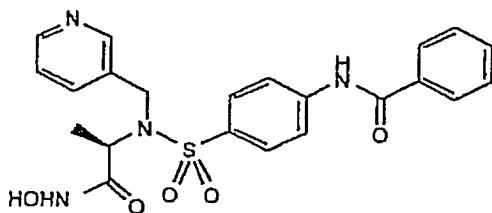
[0081] Teil A: Zu einer gerührten Lösung aus D-Valin (10,0 g) in einem 2:1-Gemisch aus THF/Wasser (200 ml), enthaltend 3 Äquiv. Triethylamin, wird bei 5°C 4-(Benzoylamino)-benzolsulfonylchlorid (0,9 Äquiv) gegeben, und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das entstehende Gemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und mit 1 N HCl und Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wobei das gewünschte N-[(4-Benzoylamino)benzolsulfonyl]-(D)-valin als Rohprodukt erhalten wird. Eine Lösung der rohen Säure (10 Gramm) in 80 ml trockenem Toluol wird mit Dimethylformamid-di-tert.-butylacetal (45 ml) versehen und auf 100°C mehrere Stunden erhitzt. Die entstehende gekühlte Lösung wird durch Rotationsverdampfung konzentriert und durch Silicagelchromatographie gereinigt, wobei der gewünschte N-[(4-Benzoylamino)benzolsulfonyl]-(D)-valin, tert.-Butylester, erhalten wird.

[0082] Teil B: Zu einer Dimethylformamidlösung (100 ml) des tert.-Butylesters von Teil A (5,0 Gramm) werden 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid (1,3 Äquivalente) und Kaliumcarbonat (3 Äquiv.) gegeben, die Suspension wird bei 70°C fünf Stunden erhitzt. Die entstehende Suspension wird gekühlt und mit Wasser (500 ml) verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser (2 x 200 ml), gesättigtem Natriumbicarbonat (2 x 200 ml) und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert und konzentriert, wobei das gewünschte Produkt, t-Butyl-2(R)-[[[(4-benzoylamino)benzolsulfonyl][(4-ethylmorpholino)amino]-3-methylbutanoat, erhalten wird, welches durch Silicagelchromatographie gereinigt werden kann.

[0083] Teil C: t-Butyl-2(R)-[[[(4-benzoylamino)benzolsulfonyl][(4-ethylmorpholino)amino]-3-methylbutanoat von Teil A (4,0 Gramm) in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan wird auf -5°C gekühlt, und trockenes HCl-Gas wird in den Reaktionskolben während 20 Minuten eingeleitet. Der Kolben wird verschlossen und kann sich im Verlauf von 3-4 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen. Das Lösungsmittel wird durch Rotationsverdampfung entfernt, und die gewünschte Säure, das Hydrochloridsalz, (2(R)-[[[(4-Benzoylamino)benzolsulfonyl][(4-ethylmorpholino)amino]-3-methylbutansäurehydrochlorid) wird mit Ether/Hexan verrieben und filtriert. Das getrocknete Präzipitat wird ohne weitere Reinigung verwendet.

[0084] Teil D: 2(R)-[[[(4-Benzoylamino)benzolsulfonyl][(4-ethylmorpholino)amino]-3-methylbutansäurehydrochlorid aus Teil C (3,8 Gramm) und 1-Hydroxybenzotriazol (1,5 Äquivalente) werden in wasserfreiem Dimethylformamid (50 ml) gelöst und auf 10°C gekühlt. Dazu wird N-Methylmorpholin (3 Äquivalente), gefolgt von EDC (1,1 Äquivalente) gegeben, und diese Lösung wird zwei Stunden bei 10°C gerührt. Dazu wird O-Tetrahydropyranyloxy-2(R)-[[[(4-benzoylamino)benzolsulfonyl][(4-ethylmorpholino)amino]-3-methylbutanamid, erhalten wird. Die weitere Reinigung durch Silicagelchromatographie ergibt ein Gemisch der gewünschten Diastereomeren, die vereinigt werden. N-Tetrahydropyranyloxy-2(R)-[[[(4-benzoylamino)benzolsulfonyl][(4-ethylmorpholino)amino]-3-methylbutanamid (4,0 Gramm) wird in einer Lösung aus Dioxan und Ethanol (1 ml) gelöst und auf -5°C gekühlt. Dazu wird HCl (5 Äquivalente; 4N in Dioxan) gegeben, und die Lösung wird eine Stunde gerührt. Der Inhalt wird konzentriert, und das gewünschte Produkt wird mit Ether/Hexan verrieben und filtriert, wobei das gewünschte N-Hydroxy-2(R)-[[[(4-benzoylamino)benzolsulfonyl][(4-ethylmorpholino)amino]-3-methylbutanamid, Hydrochlorid, erhalten wird.

Beispiel 2. N-Hydroxy-2(R)-[[[4-benzoylamino)benzolsulfonyl]][(3-picolyl)amino]-propanamid



[0085] Teil A: Zu einer Lösung des D-Alaninmethylesterhydrochlorids (6,0 Gramm) in Methanol (25 ml) werden 1,1 Äquivalente 3-Pyridincarboxaldehyd gegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur mehrere Stunden gerührt, und dann wird das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt. Das entstehende Imin wird in Essigsäure (10 ml) und Methanol (2 ml) erneut gelöst, und Natriumcyanoborhydrid (1,5 Äquivalente) wird in mehreren Teilen im Verlauf von 10 Minuten zugegeben. Das Gemisch wird dann 16 Stunden gerührt und durch Rotationsverdampfung konzentriert. Der entstehende Rückstand wird zwischen Ethylacetat und wässrigem Natriumcarbonat (10%) verteilt. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei der gewünschte N-3-Picolyl-D-alaninmethylester erhalten wird.

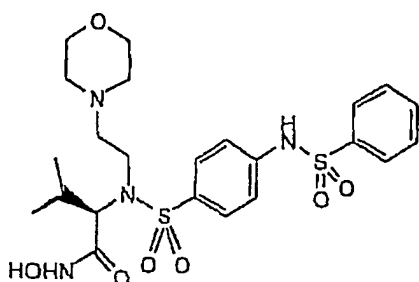
[0086] Teil B: Zu einer gerührten Lösung aus N-3-Picolyl-D-alaninmethylester (5,0 g) in einem 2:1-Gemisch aus THF/Wasser (200 ml), enthaltend Triethylamin (3 Äquiv.), wird bei 5°C 4-(Benzoylamino)benzolsulfonylchlorid gegeben, und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das entstehende Gemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und mit 1N HCl und Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wobei das gewünschte Methyl-2(R)-[[[4-benzoylamino)-benzolsulfonyl]][(3-picolyl)amino]propionat als Rohprodukt erhalten wird, welches durch Silicagelchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Hexanen als Eluierungsmittel gereinigt werden kann.

[0087] Teil C: Zu einer Lösung des Methylesters aus Teil B (2,0 Gramm) in Tetrahydrofuran (100 ml) wird eine Lösung von wässrigem 1N Natriumhydroxid (1,2 Äquiv.) gegeben, und das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden gerührt. Die Lösungsmittel werden durch Rotationsverdampfung entfernt, und das verbleibende Öl wird zwischen Ethylacetat und 1N Chlorwasserstoffsäure verteilt. Die organische Schicht wird getrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei 2(R)-[[[4-Benzoylamino)benzolsulfonyl]][(3-picolyl)amino]-propionsäure erhalten wird.

[0088] 2(R)-[[[4-Benzoylamino)benzolsulfonyl]][(3-picolyl)amino]propionsäure (1,3 Gramm) und 1-Hydroxybenzotriazol (1,5 Äquivalente) werden in wasserfreiem Dimethylformamid (25 ml) gelöst und auf 10°C gekühlt. Dazu wird N-Methylmorpholin (3 Äquivalente), gefolgt von EDC (1,1 Äquivalente) gegeben, diese Lösung wird zwei Stunden bei 10°C gerührt. Zu dieser Lösung wird O-Tetrahydropyranylhdroxylamin (2 Äquivalente) gegeben, und die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei das gewünschte O-THP-geschützte Hydroxamat erhalten wird, welches weiter durch Silicagelchromatographie gereinigt wird, wobei ein Gemisch der gewünschten Diastereomeren, die kombiniert sind, erhalten wird.

[0089] N-Tetrahydropyranyloxy-2(R)-[[[4-benzoylamino)benzolsulfonyl]] [(3-picolyl)amino]propanamid (1,0 Gramm) wird in einer Lösung aus Dioxan (50 ml) und Ethanol (1 ml) gelöst und auf -5°C gekühlt. Dazu werden 5 Äquivalente HCl (4N in Dioxan) gegeben, und die Lösung wird eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird konzentriert, und das gewünschte Produkt wird mit Ether/Hexan verrieben und filtriert, wobei das gewünschte N-Hydroxy-2(R)-[[[4-benzoylamino)benzolsulfonyl]][(3-picolyl)amino]propanamid, Hydrochlorid, erhalten wird. Dieses Rohprodukt kann durch Silicagelchromatographie unter Verwendung von Methanol und Methylenchlorid als Eluierungsmittel nach der Neutralisation zu der freien Base gereinigt werden.

Beispiel 3. N-Hydroxy-2(R)-[[4-(benzolsulfonyl)amino]benzolsulfonyl][4-ethylmorpholino]amino]-3-methylbutanamid, Hydrochlorid



[0090] Teil A: Zu einer gerührten Lösung aus D-Valin (10,0 g) in einem 2:1-Gemisch aus THF/Wasser (200 ml), enthaltend Triethylamin (3 Äquiv.), wird bei 5°C 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (0,9 Äquiv.) gegeben, und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das entstehende Gemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und mit 1N HCl und Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wobei das gewünschte N-(Nitrobenzolsulfonyl)-(D)-valin als rohes Aminosäureprodukt erhalten wird. Eine Lösung der rohen Aminosäure (10 Gramm) in trockenem Toluol (80 ml) wird mit Dimethylformamid-di-tert.-butylacetal (45 ml) versetzt und auf 100°C mehrere Stunden erhitzt. Die entstehende gekühlte Lösung wird durch Rotationsverdampfung konzentriert und durch Silicagelchromatographie gereinigt, wobei der gewünschte N-(4-Nitrobenzolsulfonyl)-(D)-valin, tert.-Butylester, erhalten wird.

[0091] Teil B: Zu einer Dimethylformamidlösung (100 ml) des tert.-Butylesters von Teil A (5,0 Gramm) werden 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid (1,3 Äquivalente) und Kaliumcarbonat (3 Äquivalente) gegeben, und die Suspension wird auf 70°C während fünf Stunden erhitzt. Die entstehende Suspension wird gekühlt und mit Wasser (500 ml) verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser (2 × 200 ml), gesättigter Bicarbonatlösung (2 × 200 ml) und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei das gewünschte Produkt, t-Butyl-2(R)-[4-Nitrobenzolsulfonyl][4-ethylmorpholino]amino]-3-methylbutanoat, erhalten wird, welches durch Silicagelchromatographie gereinigt werden kann.

[0092] Teil C: t-Butyl-2(R)-[4-Nitrobenzolsulfonyl][4-ethylmorpholino]amino]-3-methylbutanoat (1,5 Gramm) wird zu einer Fisher®-Porterflasche, enthaltend Ethanol/THF (je 50 ml) und 200 mg 10%iges Palladium auf Kohle gegeben. Die Flasche wird mit Stickstoff unter Rühren gespült und dann mit Wasserstoff bei einem Druck von 50 psig gefüllt. Nach einer Stunde wird die Flasche mit Stickstoff gespült, und die entstehende Suspension wird durch Celite filtriert. Das Filtrat wird konzentriert, wobei t-Butyl-2(R)-[4-aminobenzolsulfonyl][4-ethylmorpholino]amino]-3-methylbutanoat erhalten wird.

[0093] Teil D: Zu einer Lösung von t-Butyl-2(R)-[4-aminobenzolsulfonyl][4-ethylmorpholino]amino]-3-methylbutanoat aus Teil C (1,30 Gramm) in Tetrahydrofuran, enthaltend N-Methylmorpholin (1,2 Äquivalente) wird Benzolsulfonylchlorid (1,0 Äquivalente) gegeben; die Lösung wird 16 Stunden gerührt. Der Inhalt wird mit Ethylacetat verdünnt und mit 5% KHSO₄, gesättigtem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei das gewünschte t-Butyl-2(R)-[[4-(benzolsulfonyl)amino]benzolsulfonyl][4-ethylmorpholino]amino]-3-methylbutanoat (1,5 Gramm) erhalten wird.

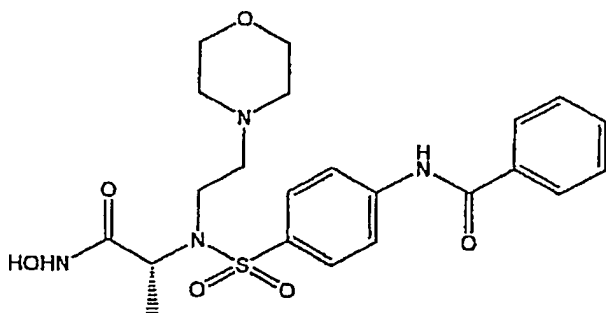
[0094] Teil E: t-Butyl-2(R)-[[4-(benzolsulfonyl)amino]benzolsulfonyl][4-ethylmorpholino]amino]-3-methylbutanoat aus Teil D (1,3 Gramm) in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan wird auf -5°C gekühlt, und trockenes HCl-Gas wird in den Reaktionskolben während 20 Minuten geleitet. Der Kolben wird dann verschlossen und kann sich im Verlauf von 3-4 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen. Das Lösungsmittel wird durch Rotationsverdampfung entfernt, und die gewünschte Säure, das Hydrochloridsalz, wird mit Ether/Hexan verrieben und filtriert. Das getrocknete Präzipitat wird ohne weitere Reinigung verwendet.

[0095] t-Butyl-2(R)-[[4-(benzolsulfonyl)amino]benzolsulfonyl][4-ethylmorpholino]amino]-3-methylbutanoat (1,0 Gramm) und 1-Hydroxybenzotriazol (1,5 Äquivalente) werden in wasserfreiem Dimethylformamid (25 ml) gelöst und auf 10°C gekühlt. Dazu wird N-Methylmorpholin (3 Äquivalente), gefolgt von EDC (1,1 Äquivalente) gegeben, und diese Lösung wird zwei Stunden bei 10°C gerührt. Zu dieser Lösung wird O-Tetrahydropyranil (O-THP)-Hydroxylamin (2 Äquivalente) gegeben, die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei das gewünschte O-THP-geschützte Hydroxamat erhalten wird, welches weiter durch Silicagelchromatographie gereinigt wird, wobei ein Gemisch der gewünschten Diastereomeren, die kombiniert sind, er-

halten wird.

[0096] N-Tetrahydropyranyloxy-2(R)-[[[4-(benzolsulfonyl)amino)benzolsulfonyl][(4-ethylmorpholino)amino]-3-methylbutansäure (0,80 Gramm) wird in einer Lösung aus Dioxan (20 ml) gelöst und auf -5°C gekühlt. Dazu werden HCl (5 Äquivalente; 4N in Dioxan) gegeben, und die Lösung wird eine Stunde gerührt. Der Inhalt wird konzentriert, und das gewünschte Produkt wird mit Ether/Hexan verrieben und filtriert, wobei das gewünschte N-Hydroxy-2(R)-[[[4-(benzolsulfonyl)amino)benzolsulfonyl][(4-ethylmorpholino)amino]-3-methylbutanamid, Hydrochlorid, erhalten wird. Dieses Rohprodukt kann durch Silicagelchromatographie unter Verwendung von Methanol und Methylenchlorid als Eluierungsmittel für die freie Base gereinigt werden.

Beispiel 4: (R)-N-[4-[[[2-(Hydroxyamino)-1-methyl-2-oxoethyl][2-(4-morpholinyl)-ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]benzamid



[0097] Teil A: Zu einer Lösung von D-Alanin, t-Butylesterhydrochlorid (9,80 g, 53,9 mmol) in H₂O (64 ml) und Aceton (26 ml) wird Triethylamin (17,3 ml, 124 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wird 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (11,1 g, 50,2 mmol) tropfenweise in Aceton (25 ml) gegeben. Die Lösung wird 72 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird mit 5% KHSO₄, gesättigtem NaHCO₃ und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Umkristallisation (Ethylacetat/Hexan) ergibt das Sulfonamid als Feststoff (10,87 g, 66%).

[0098] Teil B: Zu einer Lösung des Sulfonamids aus Teil A (10,8 g, 32,7 mmol) in DMF (60 ml) werden 4-(2-Chlorethyl)morpholin (12,2 g, 65,4 mmol) und K₂CO₃ (13,6 g, 98,0 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf siebenzig Grad Celsius während 7 Stunden erhitzt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und H₂O verteilt. Die organische Schicht wird mit H₂O, gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Konzentration im Vakuum, gefolgt von dem Verreiben (Ethylether), ergibt die Morpholinverbindung als Feststoff (8,48 g, 59%). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₁₉H₂₉N₃O₇S: 444, gefunden: 444.

[0099] Teil C: Zu einer Lösung der Morpholinverbindung von Teil B (8,49 g, 19,1 mmol) in THF (100 ml) unter einer Atmosphäre von 50 psi Wasserstoff wird 4% Pd/C gegeben, und die Lösung wird 2 Stunden gerührt, bis die Aufnahme zuende ist. Die Lösung wird durch Celite filtriert und im Vakuum konzentriert, wobei das Filtrat, das Anilin als Feststoff (8,5 g, quantitative Ausbeute) ergibt. MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₁₉H₃₁N₃O₅S: 414, gefunden: 414.

[0100] Teil D: Zu einer Lösung des Anilins von Teil C (2,0 g, 4,8 mmol) in THF (16 ml) wird Triethylamin (3,0 ml, 21,3 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf null Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung wird Benzoylchlorid (1,46 ml, 12,6 mmol) gegeben, und die Lösung wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird zwischen Ethylacetat und gesättigtem NaHCO₃ verteilt. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Methanol) ergibt das Benzamid als Feststoff (2,0 g, 80%). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₂₆H₃₅N₃O₆S: 518, gefunden: 518.

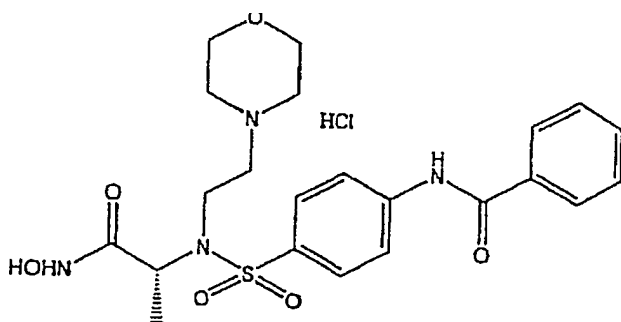
[0101] Teil E: Zu einer Lösung des Benzamids von Teil D (2,0 g, 3,9 mmol) in Anisol (9 ml) wird Trifluoressigsäure (26 ml) gegeben, und die Lösung wird für 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert um die Trifluoressigsäure zu entfernen. Die verbleibende Lösung wird in Ethylether gegossen, und der entstehende Feststoff wird durch Vakuumfiltration gesammelt, wobei die Säure als farbloser Feststoff erhalten wird, (1,09 g, 50%). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₂₂H₂₇N₃O₆S: 462, gefunden: 462.

[0102] Teil F: Zu einer Lösung der Säure von Teil E (1,09 g, 1,89 mmol) in Methanol (3 ml), gekühlt auf null Grad Celsius, wird Thionylchlorid (0,18 ml, 2,4 mmol) gegeben, und die Lösung wird bei Umgebungstempera-

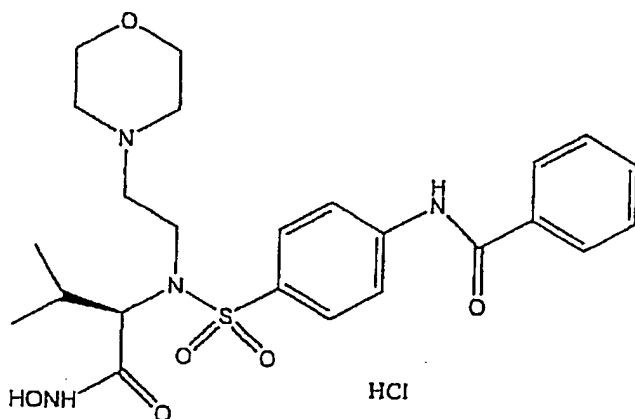
tur 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und gesättigtem NaHCO_3 verteilt. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaHCO_3 und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Umkehrphasenchromatographie (an Silicagel; Acetonitril/ H_2O) ergibt den Methylester als farblosen Feststoff (650 mg, 72%). MS(Cl) MH^+ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 476, gefunden: 476.

[0103] Teil G: Zu einer Lösung des Methylesters von Teil F (650 mg, 1,4 mmol) in Methanol (1,6 ml) und THF (1,6 ml) wird 50%iges wässriges Hydroxylamin (1,6 ml) gegeben. Die Lösung wird 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird zwischen Ethylacetat und H_2O verteilt. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Konzentration im Vakuum ergibt (R)-N-[4-[[[2-(Hydroxyamino)-1-methyl-2-oxoethyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]benzamid als farblosen Feststoff (380 mg, 58%). MS(Cl) MH^+ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 477, gefunden: 477.

Beispiel 4a: (R)-N-[4-[[[2-(Hydroxyamino)-1-methyl-2-oxoethyl][2-(4-morpholinyl)-ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]benzamid Monohydrochlorid

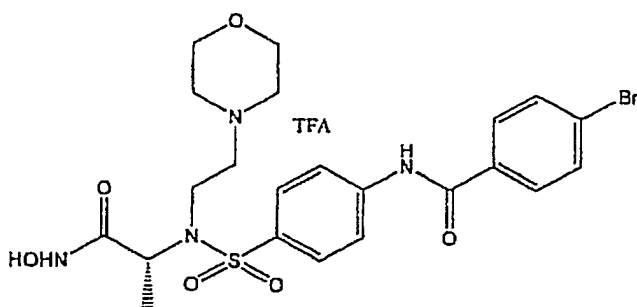


[0104] Zu einer Lösung von N-Hydroxy-2(R)-[[[4-benzoylamino)-benzolsulfonyl][[4-ethylmorpholino)amino]-3-methylbutanamid, Hydrochlorid



von Beispiel 1 (380 mg, 0,8 mmol) in Acetonitril (30 ml) wird 12N HCl (0,13 ml, 1,59 mmol) gegeben, und die Lösung wird 10 Minuten gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird mit Ethyl-ether verrieben, wobei das Hydrochloridsalz als farbloser Feststoff erhalten wird (349 mg, 85%). MS(Cl) MH^+ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 477, gefunden: 477.

Beispiel 5: (R)-4-Brom-N-[4-[[[2-(hydroxyamino)-1-methyl-2-oxoethyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]benzamid Mono(trifluoracetat) (Salz)



[0105] Teil A: Zu einer Lösung von D-Alanin, t-Butylesterhydrochlorid (9,80 g, 53,9 mmol) in H₂O (64 ml) und Aceton (26 ml) wird Triethylamin (17,3 ml, 124 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf null Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung wird 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (11,1 g, 50,2 mmol) tropfenweise in Aceton (25 ml) gegeben. Die Lösung wird 72 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird mit 5% KHSO₄, gesättigtem NaHCO₃ und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Umkristallisation (Ethylacetat/Hexan) ergibt das Sulfonamid als Feststoff (10,87 g, 66%).

[0106] Teil B: Zu einer Lösung des Sulfonamids von Teil A (10,8 g, 32,7 mmol) in DMF (60 ml) werden 4-(2-Chlorethyl)morpholin (12,2 g, 65,4 mmol) und K₂CO₃ (13,6 g, 98,0 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf siebzig Grad Celsius während 7 Stunden erhitzt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und H₂O verteilt. Die organische Schicht wird mit H₂O, gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Konzentration im Vakuum, gefolgt von dem Verreiben (Ethylether), ergibt die Morpholinverbindung als Feststoff (8,48 g, 59%). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₁₉H₂₉N₃O₇S: 444, gefunden: 444.

[0107] Teil C: Zu einer Lösung der Morpholinverbindung von Teil B (8,49 g, 19,1 mmol) in THF (100 ml) unter 50 psi Wasserstoffatmosphäre wird 4%iges Pd/C gegeben, und die Lösung wird 2 Stunden gerührt, bis die Aufnahme beendet ist. Die Lösung wird durch Celite filtriert, und die Konzentration im Vakuum des Filtrats ergibt das Anilin als Feststoff (8,5 g, quantitative Ausbeute). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₁₉H₃₁N₃O₅S: 414, gefunden: 414.

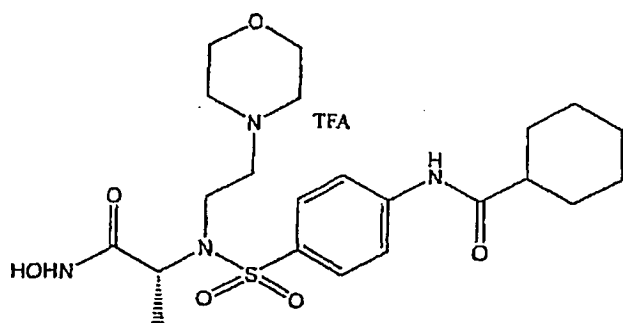
[0108] Teil D: Zu einer Lösung des Anilins von Teil C (2,84 g, 6,87 mmol) in THF (40 ml), gekühlt auf null Grad Celsius, wird Triethylamin (2,1 ml, 15,1 mmol), gefolgt von 4-Brombenzoylchlorid (1,96 g, 9,93 mmol) in THF (5 ml), gegeben. Die Lösung wird bei null Grad Celsius 1 Stunde gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird zwischen Ethylacetat und gesättigtem NaHCO₃ verteilt, und das organische Material wird mit gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Methanol) ergibt das Benzamid als Feststoff (3,3 g, 81 %). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₂₆H₃₄N₃O₆SBr: 596, gefunden: 596.

[0109] Teil E: Zu einer Lösung des Benzamids von Teil D (2,84 g, 4,76 mmol) in Anisol (11 ml) wird Trifluoressigsäure (32 ml) gegeben, und die Lösung wird bei Umgebungstemperatur 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum zur Entfernung der Trifluoressigsäure konzentriert, und der Rückstand wird in Ethylether gegossen. Die Filtration ergibt die Säure als fast farblosen Feststoff (2,8 g, quantitative Ausbeute). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₂₂H₂₆N₃O₆SBr: 541, gefunden: 541.

[0110] Teil F: Zu einer Lösung der Säure von Teil E (2,71 g, 4,14 mmol) in Methanol (10 ml), gekühlt auf null Grad Celsius, wird Thionylchlorid (0,38 ml, 5,25 mmol) gegeben. Die Lösung wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und gesättigtem NaHCO₃ verteilt, und die organische Schicht wird mit gesättigter NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Methanol) ergibt den Methylester als Feststoff (1,96 g, 85%).

[0111] Teil G: Zu einer Lösung des Methylesters von Teil F (1,96 g, 3,53 mmol) in THF (2 ml) und Methanol (2 ml) wird 50%iges wässriges Hydroxylamin (4,2 ml, 70,7 mmol) gegeben, und die Lösung wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und die Umkehrphasenchromatographie (an Silicagel, Acetonitril/H₂O (0,05% TFA)) ergibt (R)-4-Brom-N-[4-[[[2-(hydroxyamino)-1-methyl-2-oxoethyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]benzamid, Mono(trifluoracetat)salz als weißen Feststoff (350 mg, 18%). MS(EI) M⁺ berechnet für C₂₂H₂₇N₄O₆SBr: 555, gefunden: 555.

Beispiel 6: (R)-N-[4-[[[Hydroxyamino)-1-methyl-2-oxoethyl][2-(4-morpholin ethyl)amino]sulfonyl]phenyl]cyclohexancarboxamid, Mono(trifluoracetat) (Salz)



[0112] Teil A: Zu einer Lösung von D-Alanin, t-Butylesterhydrochlorid (9,80 g, 53,9 mmol) in H₂O (64 ml) und Aceton (26 ml) wird Triethylamin (17,3 ml, 124 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf null Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung wird 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (11,1 g, 50,2 mmol) tropfenweise in Aceton (25 ml) gegeben. Die Lösung wird während 72 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird mit 5% KHSO₄, gesättigtem NaHCO₃ und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Umkristallisation (Ethylacetat/Hexan) ergibt das Sulfonamid als Feststoff (10,87 g, 66%).

[0113] Teil B: Zu einer Lösung des Sulfonamids von Teil A (10,8 g, 32,7 mmol) in DMF (60 ml) werden 4-(2-Chlorethyl)morpholin (12,2 g, 65,4 mmol) und K₂CO₃ (13,6 g, 98,0 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf siebenzig Grad Celsius 7 Stunden erhitzt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und H₂O verteilt. Die organische Schicht wird mit H₂O, gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Konzentration im Vakuum, gefolgt vom Verreiben (Ethylether) ergibt die Morpholinverbindung als Feststoff, (8,48 g, 59%). MS(Cl) MH⁺, berechnet für C₁₉H₂₉N₃O₇S: 444, gefunden: 444.

[0114] Teil C: Zu einer Lösung der Morpholinverbindung von Teil B (8,49 g, 19,1 mmol) in THF (100 ml) unter einer Atmosphäre von 50 psi Wasserstoff wird 4% Pd/C gegeben, und die Lösung wird 2 Stunden gerührt, bis die Aufnahme beendet ist. Die Lösung wird durch Celite filtriert, und das Filtrat wird im Vakuum konzentriert, wobei das Anilin als Feststoff (8,5 g, quantitative Ausbeute) erhalten wird. MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₁₉H₃₁N₃O₅S: 414, gefunden: 414.

[0115] Teil D: Zu einer Lösung des Anilins von Teil C (2,70 g, 6,53 mmol) in THF (40 ml) wird Triethylamin (3,6 ml, 26,1 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf null Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung wird Cyclohexan-carbonylchlorid (2,3 ml, 17,0 mmol) gegeben, und die Lösung wird 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird zwischen Ethylacetat und gesättigtem NaHCO₃ verteilt. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaHCO₃ und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Methanol) ergibt das Benzamid als Feststoff (2,09 g, 61 %). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₂₆H₄₁N₃O₆S: 524, gefunden: 524.

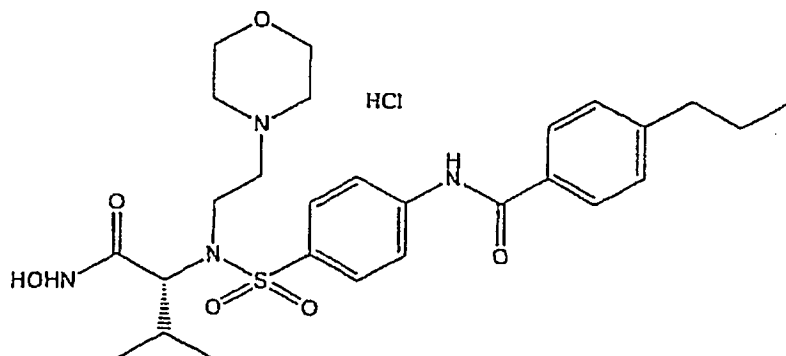
[0116] Teil E: Zu einer Lösung des Benzamids von Teil D (2,0 g, 3,82 mmol) in Anisol (10 ml) wird Trifluoressigsäure (18 ml) gegeben. Die Lösung wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum zur Entfernung der Trifluoressigsäure konzentriert. Die verbleibende Lösung wird mit Ethylester verdünnt, und der entstehende farblose Feststoff wird durch Vakuumfiltration gesammelt, wobei die Säure (2,48 g, quantitative Ausbeute) erhalten wird. MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₂₂H₃₃N₃O₆S: 468, gefunden: 468.

[0117] Teil F: Zu einer Lösung der Säure von Teil E (1,27 g, 2,18 mmol) in DMF (10 ml) wird N-Hydroxybenzotriazol (353 mg, 2,62 mmol), gefolgt von 4-Methylmorpholin (1,4 ml, 13,1 mmol), Tetrahydropyranyloxyamin (791 mg, 6,76 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (590 mg, 3,05 mmol) gegeben. Die Lösung wird 72 Stunden gerührt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und gesättigtem NaHCO₃ verteilt, und die organische Schicht wird mit H₂O und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Methanol) ergibt den Ester als farblosen Feststoff (1,2 g, quantitative Ausbeute). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₂₇H₄₂N₄O₇S: 567, gefunden: 567.

[0118] Teil G: Eine Lösung des Esters von Teil F (1,2 g, 2,12 mmol) in 4N HCl in Dioxan (25 ml) wird 1 Stunde gerührt. Die Lösung wird mit Ethylether verdünnt, und der entstehende farblose Feststoff wird durch Vakuumfiltration abgetrennt. Der Feststoff wird in Ethylacetat suspendiert und mit gesättigtem NaHCO₃ und gesättigtem

tem NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Umkehrphasenchromatographie (an Silicagel, Acetonitril/ H_2O (0,05% TFA)) ergibt (R)-N-[4-[[[2-(Hydroxyamino)-1-methyl-2-oxoethyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-sulfonyl]phenyl]cyclohexancarboxamid, Mono(trifluoracetat)salz, als weißen Feststoff (312 mg, 25%). MS(Cl) MH^+ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 483, gefunden: 483.

Beispiel 7: (R)-N-4-[[[1-[(Hydroxyamino)carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]-4-propylbenzamid, Monohydrochlorid



[0119] Teil A: Zu einer Lösung von D-Valin (25,0 g, 213 mmol) in H_2O (180 ml) und Aceton (96 ml) wird Triethylamin (62 ml, 448 mmol) gegeben und auf null Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung wird 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (45,3 g, 204 mmol) in Aceton (100 ml) tropfenweise gegeben. Die Lösung wird 72 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und die entstehende wässrige Schicht wird mit Toluol extrahiert und auf pH = 2 mit 2N HCl angesäuert. Die wässrige Schicht wird mit Ethylacetat dreimal extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten werden mit gesättigtem NaCl gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Konzentration im Vakuum ergibt das Sulfonamid als hellbraunen Feststoff (37,15 g, 61 %).

[0120] Teil B: Eine Lösung des Sulfonamids von Teil A (37,15 g, 123 mmol) und eine katalytische Menge von H_2SO_4 in Dichlormethan/Dioxan (1:1) wird mit Isobutylen 18 Stunden behandelt. Die Lösung wird auf null Grad Celsius gekühlt und mit gesättigtem NaHCO_3 gequenchet. Die wässrige Schicht wird mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Schicht wird mit gesättigter NaCl gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Hexan) ergibt den t-Butylester als Feststoff (16,7 g, 38%).

[0121] Teil C: Zu einer Lösung des t-Butylesters von Teil B (16,5 g, 46 mmol) in DMF (60 ml) werden 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid (17,2 g, 92 mmol) und K_2CO_3 (25,5 g, 184 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf sechzig Grad Celsius während 7 Stunden erhitzt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und H_2O verteilt, und die organische Schicht wird mit gesättigter NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Hexan) ergibt die Morpholinverbindung als Feststoff (21,5 g, 99%).

[0122] Teil D: Zu einer Lösung der Morpholinverbindung von Teil C (21,5 g, 45,6 mmol) in THF (200 ml) in einem mit H_2 gespülten Kolben wird 4% Pd/C (3,04 g) gegeben, und die Lösung wird hydriert, bis die Aufnahme beendet ist. Die Lösung wird durch Celite® zur Entfernung von überschüssigem Katalysator filtriert, und das Filtrat wird im Vakuum konzentriert, wobei das Anilin als Öl (19,2 g, 95%) erhalten wird.

[0123] Teil E: Zu einer Lösung des Anilins von Teil D (2,9 g, 6,6 mmol) in THF (20 ml) wird Triethylamin (3,66 ml, 26,3 mmol) gegeben, und dann wird auf vier Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung wird 4-Propylbenzoylchlorid (2,0 g, 11,0 mmol) gegeben, und die Lösung wird 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird zwischen Ethylacetat und gesättigtem NaHCO_3 verteilt. Die organische Schicht wird mit gesättigter NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Hexan) ergibt das Benzamid als Feststoff (3,3 g, 85%).

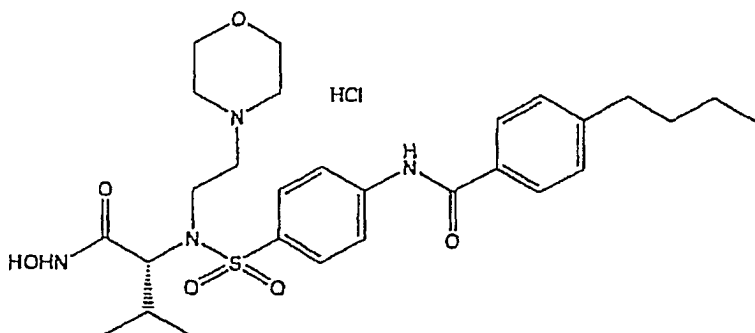
[0124] Teil F: Zu einer Lösung des Benzamids von Teil E (3,2 g, 5,4 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wird Trifluoressigsäure (80 ml) gegeben, und die Lösung wird 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird in warmem Toluol/Ethylacetat gelöst und tropfenweise zu Ethylether gegeben, wobei ein gelber Niederschlag erhalten wird. Die Vakuumfiltration ergibt die Säure als gelben Feststoff (2,58 g, 84%).

[0125] Teil G: Zu einer Lösung der Säure von Teil F (2,04 g, 3,6 mmol) in DMF (5 ml) werden N-Hydroxybenzotriazol (583 mg, 4,32 mmol), 4-Methylmorpholin (2,37 ml, 21,6 mmol), Tetrahydropyranhydroxylamin (1,31

g, 11,2 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (966 mg, 5,04 mmol) gegeben. Die Lösung wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und gesättigtem NaHCO_3 verteilt. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaHCO_3 , H_2O und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Methanol) ergibt den Ester als Feststoff (2,15 g, 95%).

[0126] Teil H: In eine Lösung des Esters von Teil G (2,15 g, 3,4 mmol) in Methanol (30 ml) wird HCl -Gas eingeleitet. Nach 1 Stunde wird die Lösung im Vakuum auf ein verringertes Volumen (5 ml) konzentriert, und diese Lösung wird in gekühlten Ethylether getropft, wobei ein Präzipitat erhalten wird. Die Vakuumfiltration ergibt (R)-N-4-[[[1-[(Hydroxyamino)carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]-4-propylbenzamid, Monohydrochlorid, als weißen Feststoff (1,64 g, 83%). $\text{MS}(\text{Cl}) \text{MH}^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 547, gefunden: 547.

Beispiel 8: (R)-4-Butyl-N-4-[[[1-[(hydroxyamino)carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]benzamid, Monohydrochlorid



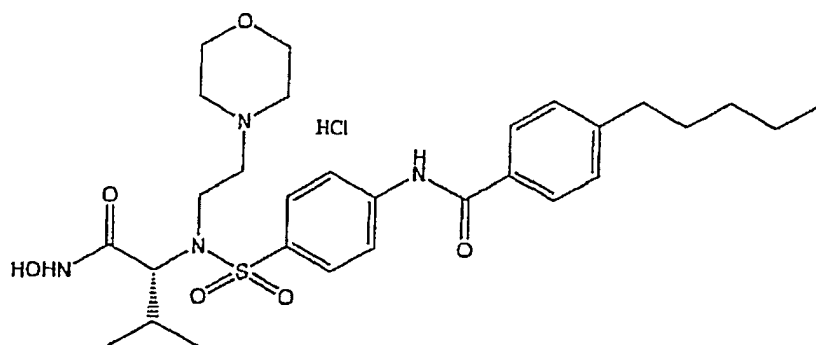
[0127] Teil A: Zu einer Lösung des Anilins von Beispiel 7, Teil D (2,53 g, 5,73 mmol), in THF (20 ml) wird Triethylamin (3,2 ml, 22,9 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf vier Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung wird 4-Butylbenzoylchlorid (1,9 g, 9,7 mmol) gegeben, und die Lösung wird bei Umgebungstemperatur 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird zwischen Ethylacetat und gesättigter NaHCO_3 verteilt. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaHCO_3 und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Hexan) ergibt das Benzamid als Feststoff (2,8 g, 82%).

[0128] Teil B: Eine Lösung des Benzamids von Teil A (2,8 g, 4,6 mmol) in 4N HCl in Dioxan (20 ml) wird 72 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird in Dioxan (3 ml) gelöst und in gerührten Ethylether eingetropft. Das entstehende Präzipitat wird durch Vakuumfiltration gesammelt, wobei die Säure als weißer Feststoff (2,7 g, quantitative Ausbeute) erhalten wird.

[0129] Teil C: Zu einer Lösung der Säure von Teil B (2,0 g, 3,4 mmol) in DMF (5 ml) wird N-Hydroxybenzotriazol (557 mg, 4,13 mmol) gegeben, und die entstehende Lösung wird auf vier Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung werden 4-Methylmorpholin (2,27 ml, 20,6 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (923 mg, 4,81 mmol) und Tetrahydropyranylhydroxylamin (604 mg, 5,16 mmol) gegeben, und die Lösung wird 1 Stunde gerührt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und gesättigter NaHCO_3 verteilt. Die organische Schicht wird mit gesättigter NaHCO_3 , H_2O und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Methanol) ergibt den Ester als Feststoff (2,0 g, 91%).

[0130] Teil D: Zu einer Lösung des Esters von Teil C (2,0 g, 3,1 mmol) in Methanol (1,5 ml) werden 4N HCl in Dioxan (10 ml) gegeben, und die Lösung wird 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum auf ein geringeres Volumen konzentriert und in Ethylether getropft. Das entstehende Präzipitat wird durch Vakuumfiltration gesammelt, wobei (R)-4-Butyl-N-4-[[[1-[(hydroxyamino)carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]-benzamid, Monohydrochlorid, als weißer Feststoff (1,8 g, 96%) erhalten wird. $\text{MS}(\text{Cl}) \text{MH}^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 561, gefunden: 561.

Beispiel 9: R-N-[4-[[[1-(Hydroxyamino)carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]-4-pentylbenzamid, Monohydrochlorid



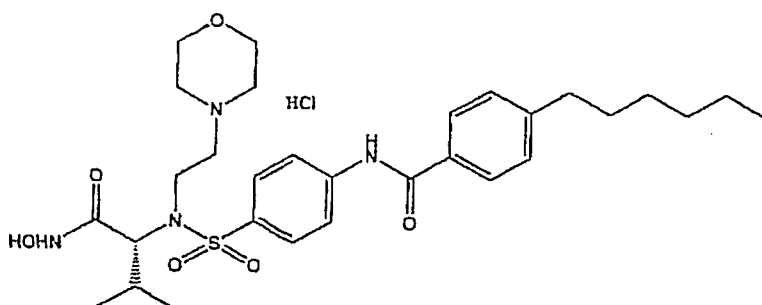
[0131] Teil A: Zu einer Lösung des Anilins von Beispiel 7, Teil D (2,60 g, 5,88 mmol), in THF (20 ml) wird Triethylamin (3,2 ml, 22,8 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf vier Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung wird 4-Pentylbenzoylchlorid (2,1 g, 10,0 mmol) gegeben, und die Lösung wird bei Umgebungstemperatur 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird zwischen Ethylacetat und gesättigtem NaHCO_3 verteilt. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaHCO_3 und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Chromatographie (Ethylacetat/Hexan) ergibt das Benzamid als Feststoff (2,09 g, 58%).

[0132] Teil B: Eine Lösung des Benzamids von Teil A (2,09 g, 3,4 mmol) in 4N HCl (20 ml) wird 72 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird in Ethylacetat (5 ml) gelöst und in gerührten Ethylether eingetropf. Das entstehende Präzipitat wird durch Vakuumfiltration gesammelt, wobei die Säure als Feststoff (1,9 g, 94%) erhalten wird.

[0133] Teil C: Zu einer Lösung der Säure von Teil B (1,52 g, 2,56 mmol) in DMF (5 ml) wird N-Hydroxybenzotriazol (414 mg, 3,07 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf vier Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung werden 4-Methylmorpholin (1,69 ml, 15,6 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (687 mg, 3,58 mmol) und Tetrahydropyranyloxyamin (449 mg, 3,84 mmol) gegeben, und dann wird 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und gesättigter NaHCO_3 verteilt, und die organische Schicht wird mit gesättigter NaHCO_3 , gesättigtem NaCl und H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Chromatographie (Ethylacetat/Methanol) ergibt den Ester als Feststoff (1,54 g, 91%).

[0134] Teil D: Zu einer Lösung des Esters von Teil C (1,54 g, 2,34 mmol) in Methanol (1 ml) wird 4N HCl (10 ml) gegeben, und die Lösung wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert. Die Umkehrphasenchromatographie (an Silicagel, Acetonitril/ H_2O (HCl)) ergibt die Titelverbindung, R-N-[4-[[[1-(Hydroxyamino)-carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]-4-pentylbenzamid, Monohydrochlorid, als weißen Feststoff (745 mg, 52%). MS(Cl) MH^+ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 575, gefunden: 575.

Beispiel 10: (R)-4-Hexyl-N-[4-[[[1-(hydroxyamino)carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenylbenzamid Monohydrochlorid



[0135] Teil A: Zu einer Lösung des Anilins von Beispiel 7, Teil D (2,5 g, 5,7 mmol) wird Triethylamin (3,2 ml, 22,8 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf vier Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung wird 4-Hexylbenzoylchlorid (2,18 g, 9,69 mmol) gegeben, und die Lösung wird über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt.

Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird zwischen Ethylacetat und gesättigtem NaHCO_3 verteilt. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaHCO_3 und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Hexan) ergibt das Benzamid als Feststoff (2,76 g, 77%).

[0136] Teil B: Eine Lösung des Benzamids von Teil A (2,7 g, 4,3 mmol) in 4N HCl in Dioxan (20 ml) wird 72 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird in Ethylacetat (5 ml) gelöst. Die Lösung wird in Ethylether eingetroppt. Das entstehende Präzipitat wird durch Vakuumfiltration gesammelt, wobei die Säure als Feststoff (2,5 g, 95%) erhalten wird.

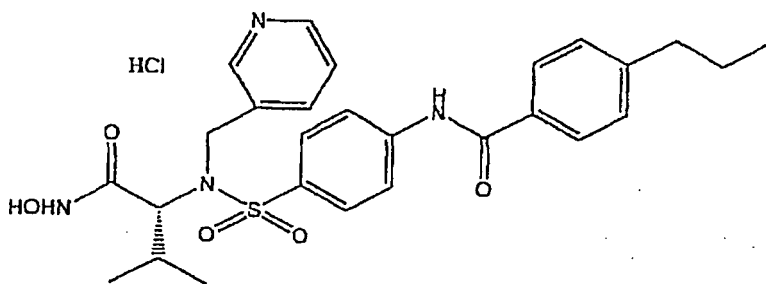
[0137] Teil C: Zu einer Lösung der Säure von Teil B (2,03 g, 3,33 mmol) in DMF (5 ml) wird N-Hydroxybenzotriazol (540 mg, 4,00 mmol) gegeben, und die entstehende Lösung wird auf vier Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung werden 4-Methylmorpholin (2,19 ml, 20,0 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (894 mg, 4,66 mmol) und Tetrahydropyranylhydroxylamin (615 mg, 5,00 mmol) gegeben, und dann wird 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und gesättigter NaHCO_3 verteilt, und die organische Schicht wird mit gesättigter NaHCO_3 , gesättigtem NaCl und H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Methanol) ergibt den Ester als Feststoff (2,01 g, 90%).

[0138] Teil D: Zu einer Lösung des Esters von Teil C (2,01 g, 3,24 mmol) in Methanol (1 ml) wird 4N HCl (10 ml) gegeben, und die Lösung wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Umkehrphasenchromatographie (an Silicagel, Acetonitril/ H_2O (0,05% HCl)) ergibt die Titelverbindung, (R)-4-Hexyl-N-[4-[[[1-(hydroxyamino)carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenylbenzamid, Monohydrochlorid, als weißen Feststoff (1,23 g, 61%). MS(Cl) MH^+ berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 589, gefunden: 589.

Beispiel 10a: (R)-4-Hexyl-N-[4-[[[1-(hydroxyamino) carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenylbenzamid

[0139] Zu einer Lösung des Methylesters von Beispiel 10, Teil C (1,4 mmol) in Methanol (1,6 ml) und THF (1,6 ml), wird 50%iges wässriges Hydroxylamin (1,6 ml) gegeben. Die Lösung wird 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird zwischen Ethylacetat und H_2O verteilt. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Konzentration der getrockneten organischen Schicht im Vakuum ergibt das "10-Hydrochlorid". MS(Cl) MH^+ berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 589.

Beispiel 11: (R)-N-[4-[[[1-Hydroxyamino)carbonyl]-2-methylpropyl][3-pyridinyl-methyl]amino]sulfonyl]phenyl-4-propylbenzamid



[0140] Teil A: Zu einer Lösung des Anilins (3,3 g, 35,7 mmol) und Triethylamin (8,0 g, 79 mmol) in THF, gekühlt auf null Grad Celsius, wird Benzoylchlorid (5,0 g, 27 mmol) gegeben, und die Lösung wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird mit H_2O verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit 1N HCl und gesättigtem NaHCO_3 gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Umkristallisation (Ethylacetat/Hexan) ergibt das Benzamid als cremefarbenen Feststoff (4,91 g, 64%).

[0141] Teil B: Zu Chlorsulfonsäure (2,0 g, 17,3 mmol), gekühlt auf fünf Grad Celsius, wird das Benzamid von Teil A (4,91 mg, 17,3 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf fünfundsechzig Grad Celsius 1 Stunde erhitzt. Die Lösung wird auf Umgebungstemperatur gekühlt und mit Dichlormethan verdünnt. Die Lösung wird in kaltes H_2O gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaHCO_3 gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Konzentration im Vakuum ergibt das Sulfonylchlorid als gelben Feststoff (4,89 g, 74%).

[0142] Teil C: Zu einer Lösung von D-Valin, t-Butylester (2,6 g, 15,1 mmol) in THF (25 ml) wird das Sulfonylchlorid von Teil B (4,8 g, 12,5 mmol), gefolgt von Triethylamin (6,3 ml, 44,5 mmol) gegeben, und die Lösung wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird mit H₂O verdünnt, und das entstehende Präzipitat wird durch Vakuumfiltration gesammelt. Der Feststoff wird in Ethylacetat und Dichlormethan gelöst und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Konzentration im Vakuum ergibt das Sulfonamid (4,0 g, 67%).

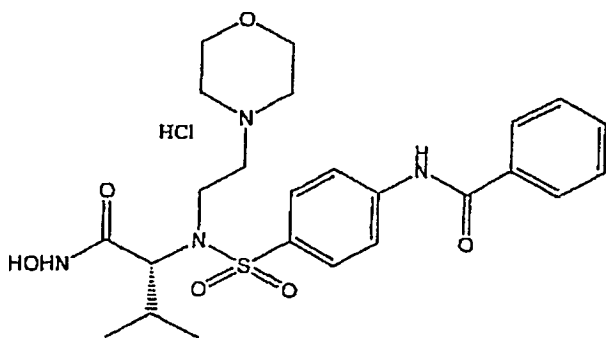
[0143] Teil D: Zu einer Lösung des Sulfonamids von Teil C (2,0 g, 4,1 mmol) in DMF (10 ml) wird K₂CO₃ (2,2 g, 16 mmol) gegeben, gefolgt von Picolylchloridhydrochlorid (860 mg, 5,0 mmol), und die Lösung wird 40 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und H₂O verteilt. Die organische Schicht wird chromatographiert (an Silicagel, Ethylacetat/Hexan), wobei die Picolylverbindung (1,3 g, 57%) erhalten wird.

[0144] Teil E: Zu einer Lösung der Picolylverbindung von Teil D (1,1 g, 2 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wird Trifluoressigsäure (20 ml) gegeben, und die Lösung wird 20 Minuten gerührt. Die Konzentration im Vakuum ergibt die Säure als Feststoff (1,24 mg, quantitative Ausbeute).

[0145] Teil F: Zu einer Lösung der Säure von Teil E (1,2 g, 2,0 mmol) in DMF (20 ml) werden 4-Methylmorpholin (1,2 g, 12 mmol), N-Hydroxybenzotriazol (800 mg, 3 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (780 mg, 4 mmol) gegeben. Nach 10 Minuten Rühren wird Tetrahydropyranylhydroxylamin (720 mg, 6 mmol) zugegeben, und die Lösung wird 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird zwischen Ethylacetat und H₂O verteilt. Die organische Schicht wird über MgSO₄ getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Hexan/Methanol) ergibt den Ester als Öl (1,4 g, quantitative Ausbeute).

[0146] Teil G: Eine Lösung des Esters von Teil F (1,4 g, 2 mmol) in Dioxan (5 ml) und 4M HCl in Dioxan (10 ml) wird 30 Minuten gerührt. Verdünnung mit Ethylether, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt, gefolgt durch Vakuumfiltration, ergibt die Titelverbindung (R)-N-[4-[[[1-[(Hydroxyamino)carbonyl]-2-methylpropyl](3-pyridinylmethyl)amino]sulfonyl]phenyl]-4-propylbenzamid (1,28 g, 2,3 mmol). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₂₇H₃₂N₄O₅S: 525, gefunden: 525.

Beispiel 12: (R)-N-[4-[[[1-(Hydroxyamino)carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]benzamid, Monohydrochlorid



[0147] Teil A: Zu einer Lösung des Anilins von Beispiel 7, Teil D (2,2 g, 5,0 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wird Triethylamin (1,0 g, 10 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wird Benzoylchlorid (717 mg, 5,1 mmol) in Dichlormethan (5 ml) gegeben. Die Lösung wird 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃ und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Hexan) ergibt das Benzamid als Feststoff (2,7 g, 99%).

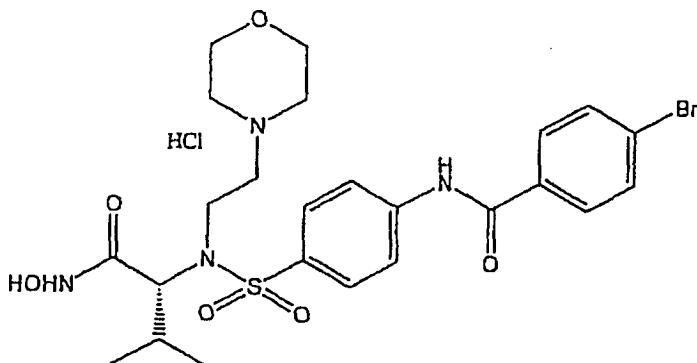
[0148] Teil B: Zu einer Lösung des Benzamids von Teil A (2,56 g, 4,69 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wird Trifluoressigsäure (12 ml) gegeben, und die Lösung wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Methanol) ergibt die Säure als Feststoff (1,64 g, 71%).

[0149] Teil C: Zu einer Lösung der Säure von Teil B (1,24 g, 2,53 mmol) in DMF (15 ml) werden N-Hydroxybenzotriazol (513 mg, 3,8 mmol) und 4-Methylmorpholin (1,5 g, 15,2 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf null Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung werden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (534 mg, 2,78 mmol) und Tetrahydropyranylhydroxylamin (444 mg, 3,8 mmol) gegeben, und die Lösung

wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird mit H₂O verdünnt, und die Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaHCO₃ und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Hexan/Methanol) ergibt den Ester als Feststoff (815 mg, 55%).

[0150] Teil D: Zu einer Lösung des Esters von Teil C (750 mg, 1,27 mmol) in Dioxan (5 ml) wird 4N HCl in Dioxan (10 ml) gegeben, und die Lösung wird 20 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Verreiben (Hexan) ergibt die Titelverbindung, (R)-N-[4-[[[1-(Hydroxyamino)-carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]benzamid, Monohydrochlorid, als weißen Feststoff (590 mg, 86%). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₂₄H₃₂N₄O₆S: 505, gefunden: 505.

Beispiel 13: (R)-4-Brom-N-[4-[[[1-(hydroxyamino)carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]benzamid, Monohydrochlorid

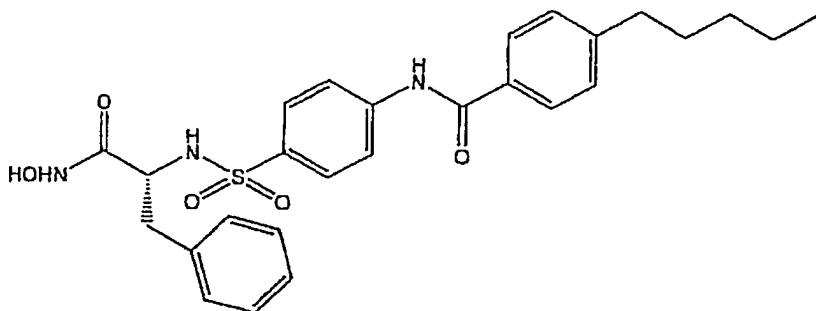


[0151] Teil A: Zu einer Lösung des Anilins von Beispiel 7, Teil D (2,2 g, 5 mmol) in Dichlormethan (50 ml) werden Triethylamin (1,5 g, 15 mmol) und 4-Brombenzoylchlorid (1,65 g, 7,5 mmol) gegeben, und die Lösung wird 12 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃ und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Hexan) ergibt das Benzamid als Feststoff (2,8 g, 90%).

[0152] Teil B: Zu einer Lösung des Benzamids von Teil A (2,5 g, 4,0 mmol) in Dichlormethan (4 ml) wird Trifluoressigsäure (16 ml) gegeben, und die Lösung wird 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Methanol) ergibt die Säure als Feststoff (1,68 g, 74%).

[0153] Teil C: Zu einer Lösung der Säure von Teil B (1,2 g, 2,11 mmol) in DMF (20 ml) werden N-Hydroxybenzotriazol (428 mg, 3,16 mmol) und 4-Methylmorpholin (1,3 g, 12,7 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf null Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung werden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (445 mg, 2,32 mmol) und Tetrahydropyranylhdroxylamin (371 mg, 3,16 mmol) gegeben, und die Lösung wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird mit H₂O verdünnt, und die Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaHCO₃ und gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Hexan/Methanol) ergibt den Ester als Feststoff (940 mg, 67%).

[0154] Teil D: Zu einer Lösung des Esters von Teil C (800 mg, 1,2 mmol) in Dioxan (5 ml) wird 4N HCl in Dioxan (10 ml) gegeben, und die Lösung wird 20 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Verreiben (Hexan) ergibt die Titelverbindung, (R)-4-Brom-N-[4-[[[1-(hydroxyamino)carbonyl]-2-methylpropyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]phenyl]benzamid, Monohydrochlorid, als weißen Feststoff (668 mg, 90%). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₂₄H₃₁N₄O₆SBr: 584, gefunden: 584.

Beispiel 14: (R)-N-Hydroxy- α -[[[4-(4-pentylbenzoyl)amino]phenyl]sulfonyl]aminobenzolpropanamid

[0155] Teil A: Zu einer Lösung des Anilins (3,3 g, 35,7 mmol) und Triethylamin (8,0 g, 79 mmol) in THF, gekühlt auf null Grad Celsius, wird 4-Pentylbenzoylchlorid (5,7 g, 27 mmol) gegeben, und die Lösung wird während 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird mit H₂O verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit 1N HCl und gesättigter NaHCO₃ gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Umkristallisation (Ethylacetat/Hexan) ergibt das Benzamid als cremefarbenen Feststoff.

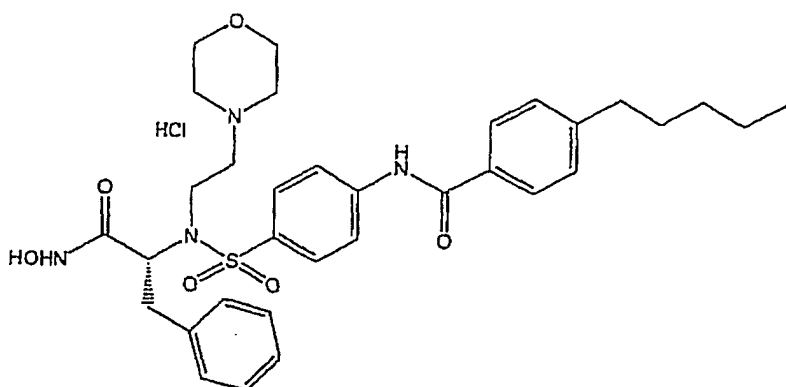
[0156] Teil B: Zu Chlorsulfonsäure (2,3 g, 20 mmol), gekühlt auf fünf Grad Celsius, wird das Benzamid von Teil A gegeben. Die Lösung wird auf fünfundsechzig Grad Celsius während 1 Stunde erhitzt. Die Lösung wird auf Umgebungstemperatur gekühlt und mit Dichlormethan verdünnt. Die Lösung wird in kaltes H₂O gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaHCO₃ gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Konzentration im Vakuum ergibt das Sulfonylchlorid als gelben Feststoff (5,5 g, 55%, zwei Stufen).

[0157] Teil C: Zu einer Lösung von R-Phenylalanin (2,47 g, 15 mmol) in THF (100 ml) und H₂O (30 ml), gekühlt auf null Grad Celsius, werden Triethylamin (4,54 g, 45 mmol) und das Sulfonylchlorid von Teil B (5,5 g, 15 mmol) gegeben, und die Lösung wird 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigtem NaCl gewaschen. Die Chromatographie (an Silicagel, Ethylacetat/Hexan) ergibt das Sulfonamid als Feststoff (4,5 g, 61 %).

[0158] Teil D: Zu einer Lösung des Sulfonamids von Teil C (494 mg, 1,0 mmol) in DMF (20 ml) wird N-Hydroxybenzotriazol (203 mg, 1,5 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf zehn Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung werden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (211 mg, 1,1 mmol) und Tetrahydropyranylhdroxylamin (351 mg, 3,0 mmol) gegeben, und die Lösung wird 12 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird mit H₂O verdünnt, und das entstehende Präzipitat wird mit Ethylacetat extrahiert und mit gesättigtem NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Chromatographie (Ethylacetat/Hexan) ergibt den Ester als Feststoff (327 mg, 57%).

[0159] Teil E: Zu einer Lösung des Esters von Teil D (200 mg, 0,34 mmol) in Dioxan (3 ml) wird 4N HCl in Dioxan (5 ml) gegeben, und die Lösung wird 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und die Umkehrphasenchromatographie (Acetonitril/H₂O) ergibt die Titelverbindung, (R)-N-Hydroxy- α -[[[4-(4-pentylbenzoyl)amino]phenyl]sulfonyl]aminobenzolpropanamid, als weißen Feststoff (80 mg, 26%). MS(Cl) MH⁺ berechnet für C₂₇H₃₁N₃O₅S: 510, gefunden: 510.

Beispiel 15: (R)-N-Hydroxy- α -[[2-(4-morpholinyl)ethyl][4-[(4-pentylbenzoyl)amino]phenyl]sulfonyl]amino]benzolpropanamid, Monohydrochlorid



[0160] Teil A: Zu einer Lösung des Sulfonamids von Beispiel 14, Teil C (7,0 g, 15 mmol) in Toluol (120 ml) wird DMF-di-tert-butylacetal (6,1 g, 30 mmol) gegeben, und die Lösung wird bei hundert Grad Celsius 1 Stunde erhitzt. Die Konzentration im Vakuum, gefolgt von der Umkristallisation (kaltes Methanol) ergibt den Ester als Feststoff (3,7 g, 45%).

[0161] Teil B: Zu einer Lösung des Esters von Teil A (3,5 g, 6,35 mmol) und K_2CO_3 (5,53 g, 40 mmol) in DMF (100 ml) wird 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid (1,77 g, 9,52 mmol) gegeben, und die Lösung wird 16 Stunden bei sechzig Grad Celsius gerührt. Die Lösung wird zwischen Ethylacetat und H_2O verteilt, und die organische Schicht wird mit gesättigtem NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Chromatographie (Ethylacetat/Hexan) ergibt die Morpholinverbindung als Feststoff (1,8 g, 43%).

[0162] Teil C: Zu einer Lösung der Morpholinverbindung von Teil B (1,4 g, 2,1 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wird Trifluoressigsäure (12 ml) gegeben, und die Lösung wird 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Konzentration im Vakuum, gefolgt von Umkehrphasenchromatographie (Acetonitril/ H_2O), ergibt die Säure als Feststoff (1,12 g, 87%).

[0163] Teil D: Zu einer Lösung der Säure von Teil C (607 mg, 1,0 mmol) in DMF (40 ml) wird N-Hydroxybenzotriazol (207 mg, 1,5 mmol) gegeben, und die Lösung wird auf zwei Grad Celsius gekühlt. Zu dieser Lösung werden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (211 mg, 1,1 mmol) und Tetrahydropyranylhdroxylamin (585 mg, 5,0 mmol) gegeben, und die Lösung wird 6 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird mit H_2O verdünnt, und das entstehende Präzipitat wird mit Ethylacetat extrahiert und mit gesättigtem NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Chromatographie (Ethylacetat/Hexan) ergibt den Ester als Feststoff.

[0164] Teil E: Zu einer Lösung des Esters von Teil D in Dioxan (3 ml) wird 4N HCl in Dioxan (5 ml) gegeben, und die Lösung wird 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und die Umkehrphasenchromatographie (Acetonitril/ H_2O) ergibt die Titelverbindung, (R)-N-Hydroxy- α -[[2-(4-morpholinyl)ethyl][4-[(4-pentylbenzoyl)amino]-phenyl]sulfonyl]amino]benzolpropanamid, Monohydrochlorid, als weißen Feststoff (80 mg, 12%, zwei Stufen). MS(Cl) MH^+ berechnet für $C_{33}H_{42}N_4O_6S$: 660, gefunden: 660.

Beispiel 16: In vitro-Metalloprotease-Inhibierung

[0165] Die Verbindungen, hergestellt, wie in den Beispielen 1 bis 15 beschrieben, wurden auf ihre Aktivität gemäß einem in vitro-Assay analysiert. Es wird gemäß den Verfahren von Knight et al., FEBS Lett. 296(3):263 (1992), gearbeitet. Kurz, werden 4-Aminophenylmercuracetat (APMA)- oder Trypsin-aktivierte MMPs mit verschiedenen Konzentrationen der Inhibitorverbindung bei Raumtemperatur während 5 Minuten inkubiert.

[0166] Genauer wurden rekombinante humane MMP-13- und MMP-1-Enzyme in den Laboratorien der Patentinhaberin hergestellt. MMP-13 wurde an Baculovirus als Proenzym exprimiert und zuerst über einer Heparin-Agarosesäule und dann über einer Chelat-zinkchloridsäule gereinigt. Das Proenzym wurde durch APMA für die Verwendung in dem Assay aktiviert. MMP-1 wurde in transfizierten HT-1080-Zellen, erhalten von Dr. Howard Welgus der Washington University, St. Louis, MO, exprimiert. Das Enzym wurde ebenfalls unter Verwendung von APMA aktiviert und dann über einer Hydroxamsäuresäule gereinigt.

[0167] Das Enzymsubstrat ist ein Methoxycumarin-enthaltendes Polypeptid der folgenden Sequenz: MCA-ProLeuGlyLeuDpaAlaArgNH², worin MCA Methoxycumarin und Dpa 3-(2,4-Dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionylalanin bedeuten. Dieses Substrat ist im Handel von Baychem als Produkt M-1895 erhältlich. Der Puffer, der für die Assays verwendet wurde, enthielt 100 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 10 mM CaCl₂ und 0,05 Prozent Polyethylenglykol (23)-laurylether bei einem pH-Wert von 7,5. Die Assays wurden bei Raumtemperatur durchgeführt, und eine Dimethylsulfoxid (DMSO)-Endkonzentration von 1 Prozent wurde zur Auflösung der Inhibitorverbindung verwendet. Die analysierte Inhibitorverbindung in DMSO/Pufferlösung wurde mit einer gleichen Menge an DMSO/Puffer ohne Inhibitor als Vergleich unter Verwendung von MicrofluorTM-White-Platten (Dynatech) verglichen. Die Inhibitor- oder Kontrolllösung wurde in der Platte während 10 Minuten gehalten, und das Substrat wurde bis zu einer Endkonzentration von 4 µM zugegeben.

[0168] In Abwesenheit einer Inhibitoraktivität wurde ein fluorigenes Peptid an der Gly-Leu-Peptidbindung gespalten, das stark fluorigene Peptid wurde aus einem 2,4-Dinitrophenyl-Abschreckmittel abgetrennt, was eine Erhöhung der Fluoreszenzintensität (Anregung bei 328 nm/Emission bei 415 nm) ergab. Die Inhibierung wurde als Reduktion in der Fluoreszenzintensität als Funktion der Inhibitorkonzentration unter Verwendung eines Perkin Elmer-L550-Plattenablesesgeräts gemessen. Die IC₅₀-Werte wurden aus diesen Werten berechnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Inhibitor-Tabelle als Tabelle 9, ausgedrückt als IC₅₀, aufgeführt.

Tabelle 9

INHIBITOR-TABELLE

Beispiel	hMMP-1 (nM)	hMMP-2 (nM)	hMMP-3 (nM)	hMMP-8 (nM)	hMMP-9 (nM)	hMMP-13 (nM)
4	>10000				20,0	2,5
4a	>10000	0,2			24,0	2,2
5	4850					0,35
6	>10000				3500	250
7	4000	0,2	90,0	9,0	4,5	0,3
8	4000	0,2	50,0	25,8	31,0	0,1
9	4000	<0,1	55,0	8,0	200	<0,1
10	5600				350	<0,1
10a		<0,1	180	2,6		
11	>10000	0,1	225	39,0	24,0	0,5
12	3400		800	12,3	245	11,4
13	880				1,9	0,4
14	>10000	<0,1	30,0	34,0	161	<0,1
15	>10000	<0,1	140	241	286	<0,1

Beispiel 17: In vivo-Angiogenese-Assay

[0169] Die Untersuchung der Angiogenese hängt von einem zuverlässigen und reproduzierbaren Modell für die Stimulierung und Inhibierung der neovaskularen Antwort ab. Der Hornhaut-Mikrotaschen-Assay ergibt ein solches Modell für die Angiogenese in der Cornea einer Maus. Vergleiche A Model of Angiogenesis in the Mouse Cornea; Kenyon, BM, et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, Juli 1996, Bd. 37, Nr. 8.

[0170] In diesem Assay werden HydronTM-Pellets mit einheitlicher Größe, enthaltend bFGF und Sucralfat, hergestellt, und chirurgisch in die Stroma der Mauscornea, benachbart zu dem temporären Limbus, implantiert. Die Pellets werden durch Herstellung einer Suspension von 20 µl steriler Salzlösung, enthaltend 10 µg rekombinantes bFGF, 10 mg Sucralfat und 10 µl von 12 Prozent HydronTM in Ethanol, hergestellt. Die Aufschlammung wird dann auf einem 10 × 10 mm-Stück aus sterilem Nylonnetz abgeschieden. Nach dem Trock-

nen werden die Nylonfasern des Netzes abgetrennt um die Pellets freizusetzen.

[0171] Die corneale Tasche wird hergestellt, indem eine 7 Wochen alte weibliche C57B1/6-Maus anästhesiert wird, dann das Auge mit einer Juwelierpinzette einer Proptose unterzogen wird. Unter Verwendung eines Dissektionsmikroskops wird eine zentrale, intrastromale, lineare Keratotomie von ungefähr 0,6 mm Länge mit einer chirurgischen Klinge #15 durchgeführt, und zwar parallel zur Insertion des Musculus lateralis rectus. Unter Verwendung eines modifizierten Katarakt-Messers wird eine lamellenartige Mikrotasche in Richtung des temporalen Limbus geschnitten. Die Tasche wird bis zu 1,0 mm innerhalb des temporalen Limbus ausgeweitet. Ein einziges Pellet wird mit einer Juwelierpinzette auf die corneale Oberfläche am Boden der Tasche platziert. Das Pellet wird dann zum temporalen Ende der Tasche vorgeschoben. Anschließend wird auf das Auge Antibiotikasalbe angewandt.

[0172] Die Mäuse erhielten über die Dauer des Assays täglich eine Dosis. Die Dosierung für die Tiere basierte auf der Bioverfügbarkeit und dem Gesamtwirkpotential der Verbindung; eine beispielhafte Dosis ist 50 mg/kg bid, po. Die Neovaskularisierung des cornealen Stromas beginnt etwa am Tag 3 und wird unter dem Einfluss der getesteten Verbindung bis zum Tag 5 fortgesetzt. Am Tag 5 wird der Grad der angiogenetischen Inhibierung einer Punktwertung unterzogen, indem der Neovaskularisations-Fortschritt durch ein Spaltlampenmikroskop betrachtet wird.

[0173] Die Mäuse werden anästhesiert und das in der Untersuchung befindliche Auge wird erneut einer Proptose unterzogen. Die maximale Gefäßlänge der Neovaskularisation, die sich vom Pericorneal-Gefäß-Plexus bis zum Pellet erstreckt, wird gemessen. Zusätzlich wird die benachbarte Umgebungszone der Neovaskularisation in Uhr-Stunden gemessen, wobei 30 Grad Bogenmaß einer Uhr-Stunde entsprechen. Der Bereich der Angiogenese wird wie folgt berechnet:

$$(0,4 \times \text{Uhr-Stunden} \times 3,14 \times \text{Gefäßlänge (in mm)})$$

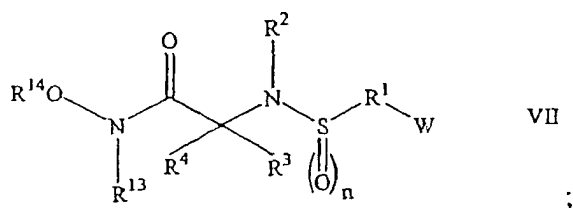
$$\text{Bereich} = \frac{\text{-----}}{2}$$

[0174] Die untersuchten Mäuse werden danach mit den Kontrollmäusen verglichen und der Unterschied im Bereich der Neovaskularisierung wird aufgezeichnet. Eine ins Auge gefasste Verbindung zeigt typischerweise eine etwa 25 bis etwa 75%ige Inhibierung, wohingegen die Vehikelkontrolle eine Inhibierung von null Prozent aufweist.

[0175] Ohne weitere Ausführung wird angenommen, dass der Fachmann die vorliegende Erfindung in ihrem vollständigen Ausmaß unter Verwendung der vorhergehenden Beschreibung ausführen kann.

Patentansprüche

1. Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:
die Verbindung die Formel VII besitzt:



n ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus null, 1 und 2;

jedes W unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{NR}^5\text{COR}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_z\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{COOR}^8$, $-\text{NR}^5\text{CONR}^8\text{R}^9$ und $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R¹ Phenylen bedeutet;

z ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus null, 1 und 2;

für R² und R³ gilt

R² ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Aralkyl, Heteroaralkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl, Hydroxycarbonylalkyl, Aroylalkyl, Heteroaroylalkyl, $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ und $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; und R³ ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Thioalkyl, Heteroaralkyl, Heteroaryl, Alkoxyalkoxyalkyl, Trifluormethylalkyl, Alkoxyalkoxyalkyl, Alkoxyalkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Arylthioalkyl,

Heteroarylthioalkyl, dem Sulfoxid von irgendeinem der Thioenthaltenden Substituenten, dem Sulfon von irgendeinem der Thio-enthaltenden Substituenten, $-(CH_2)_x-C(O)NR^{11}R^{12}$ und $-(CH_2)_y-W$ oder R^2 und R^3 zusammen mit der Atomkette, an die sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden; jedes x eine ganze Zahl von null bis 6 bedeutet;

y eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet;

R^4 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und C_1-C_4 -Alkyl;

für R^5 , R^6 und R^7 gilt:

R^5 ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und C_1-C_4 -Alkyl; und R^6 ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, Heteroaralkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocycloalkylalkyl und $-(CH_2)_x-NR^{11}R^{12}$, worin:

irgendein Aryl oder Heteroaryl von R^6 gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Nitro, Cyano, Hydroxy, Carboxyl, Hydroxycarbonylalkyl, $-(CH_2)_x-NR^{11}R^{12}$, Trifluormethyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Thio, Alkylsulfonyl, Carbonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkoxyalkyl, Cycloalkyloxy, Alkylthioalkyl und Alkylthio, oder

R^5 und R^6 zusammen mit der Atomkette, an die sie gebunden sind, ein gegebenenfalls substituiertes 5- oder 7-gliedriges cyclisches Amid oder Imid bilden, oder

R^5 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und C_1-C_4 -Alkyl; und R^7 einen R^6 -Substituenten bedeutet; oder

R^5 und R^7 zusammen mit der Atomkette, an die sie gebunden sind, ein gegebenenfalls substituiertes 5- bis 7-gliedriges cyclisches Sulfonamid bilden;

für R^8 und R^9 gilt

R^8 und R^9 sind unabhängig ausgewählt aus den R^6 -Substituenten; oder

R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel;

für jedes Paar R^{11} und R^{12} gilt

R^{11} und R^{12} sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Cycloalkyl, Aralkanoyl und Heteroaralkanoyl, oder

R^{11} und R^{12} bilden einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring;

R^{13} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und C_1-C_6 -Alkyl; und

R^{14} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Arylalkyl, substituiertem Arylalkyl und Tetrahydropyranyl.

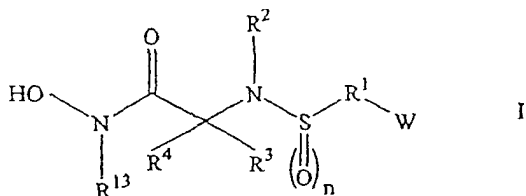
2. Verbindung oder Salz nach Anspruch 1, worin n 2 bedeutet.

3. Verbindung oder Salz nach Anspruch 1, worin W $-NR^5COR^6$ bedeutet.

4. Verbindung oder Salz nach Anspruch 1, worin W $-NR^5S(O)_2R^7$ bedeutet.

5. Verbindung oder Salz nach Anspruch 1, worin W $-NR^5COOR^8$ bedeutet.

6. Verbindung oder Salz nach Anspruch 1, wobei die Verbindung strukturell der Formel I entspricht:

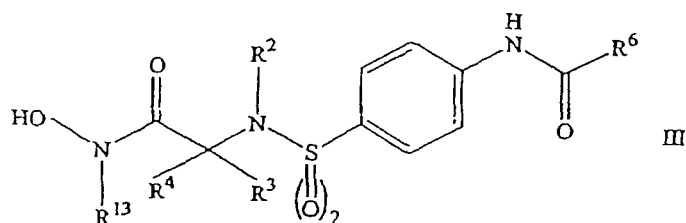


7. Verbindung oder Salz nach Anspruch 6, worin n 2 bedeutet.

8. Verbindung oder Salz nach Anspruch 6, worin R^4 Hydrido bedeutet.

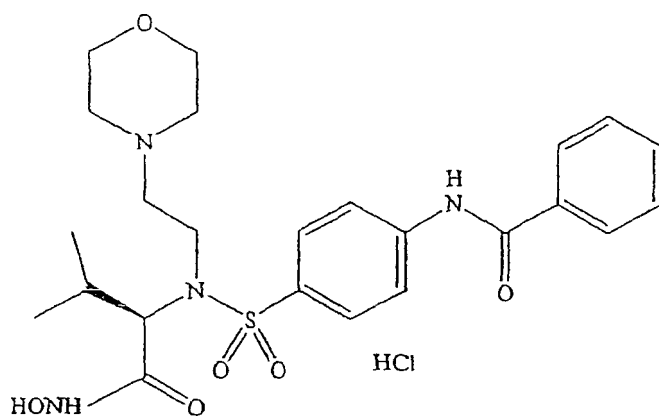
9. Verbindung oder Salz nach Anspruch 6, worin W $-NR^5COR^6$ bedeutet.

10. Verbindung oder Salz nach Anspruch 6, worin die Verbindung strukturell der Formel III:



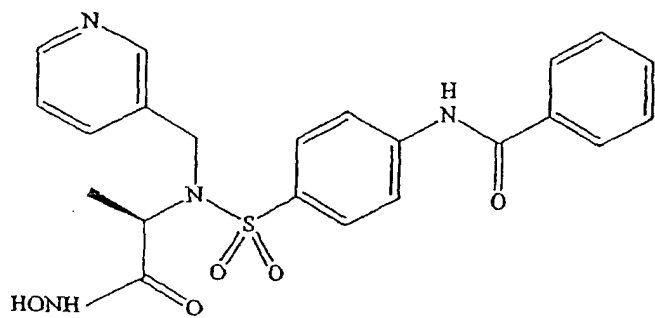
entspricht.

11. Verbindung nach Anspruch 10, worin R^4 Hydrido bedeutet.
12. Verbindung nach Anspruch 11, worin R^3 Heterocycloalkylalkyl bedeutet.
13. Verbindung oder Salz nach Anspruch 10, worin R^6 Aryl bedeutet.
14. Verbindung oder Salz nach Anspruch 13, worin das Salz strukturell der Formel:



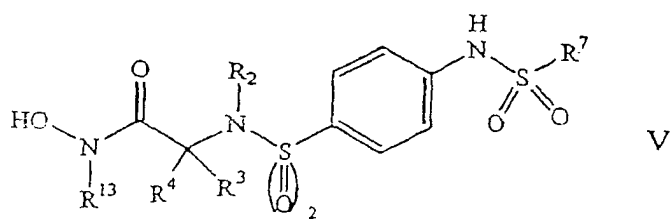
entspricht.

15. Verbindung oder Salz nach Anspruch 10, worin R^6 Heteroaryl bedeutet.
16. Verbindung oder Salz nach Anspruch 13, worin die Verbindung strukturell der Formel:



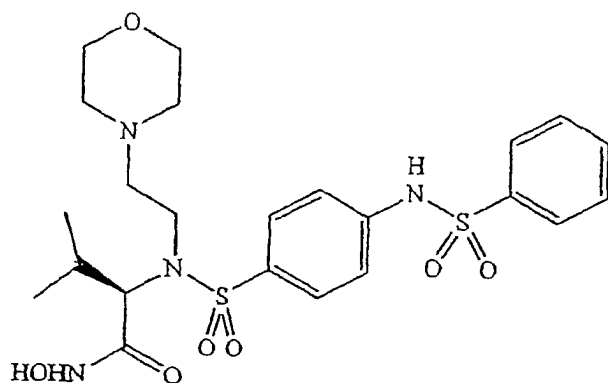
entspricht.

17. Verbindung oder Salz nach Anspruch 6, worin $W-NR^5S(O)_2R^7$ bedeutet.
18. Verbindung oder Salz nach Anspruch 6, worin die Verbindung strukturell der Formel V:



entspricht.

19. Verbindung oder Salz nach Anspruch 6, worin die Verbindung strukturell der Formel:



entspricht.

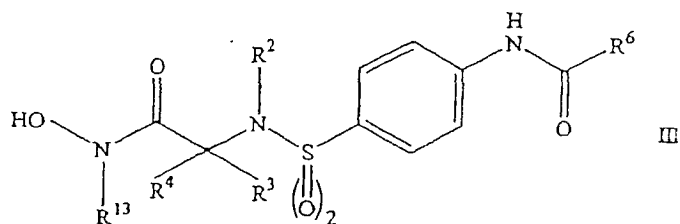
20. Verwendung einer therapeutisch-wirksamen Menge einer Verbindung nach Anspruch 6 (oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon) zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung für die Behandlung eines Zustands, assoziiert mit pathologischer Matrixmetalloprotease-Aktivität.

21. Verwendung nach Anspruch 20, worin n 2 bedeutet.

22. Verwendung nach Anspruch 20, worin W -NR⁵COR⁶ bedeutet.

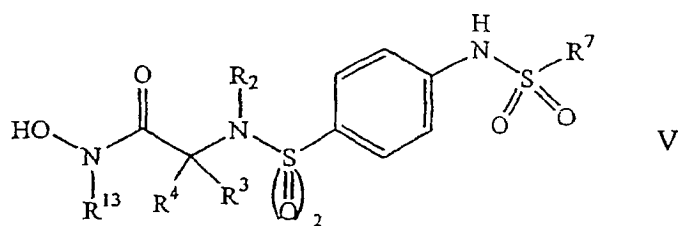
23. Verwendung nach Anspruch 20, worin W -NR⁵S(O)₂R⁷ bedeutet.

24. Verwendung nach Anspruch 20, worin die Verbindung strukturell der Formel III:



entspricht.

25. Verwendung nach Anspruch 20, worin die Verbindung strukturell der Formel V:



entspricht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen