



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 34 405 T2 2007.10.31

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 091 930 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 34 405.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US99/15074

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 932 211.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2000/001666

(86) PCT-Anmeldetag: 01.07.1999

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: 13.01.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 18.04.2001

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 13.12.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 31.10.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07C 237/22 (2006.01)

C07D 309/30 (2006.01)

C07D 311/32 (2006.01)

C07D 261/18 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

C07D 239/34 (2006.01)

C07D 235/30 (2006.01)

C07D 211/60 (2006.01)

C07D 209/42 (2006.01)

C07C 317/50 (2006.01)

C07F 9/46 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

91689 P 02.07.1998 US  
177549 22.10.1998 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Idun Pharmaceuticals, Inc., La Jolla, Calif., US

(72) Erfinder:

KARANEWSKY, S., Donald, Escondido, CA 92029,  
US; TERNANSKY, J., Robert, Carlsbad, CA 92009,  
US

(74) Vertreter:

Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,  
80539 München

(54) Bezeichnung: C-TERMINAL MODIFIZIERTE OXAMYL DIPEPTIDE ALS INHIBITORSE VON DER ICE/CED-3 FAMILIE VON CYSTEIN PROTEASEN

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 eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

**Beschreibung****Technisches Gebiet**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungsklassen, die Inhibitoren von Interleukin-1 $\beta$ -konvertierendem Enzym und verwandten Proteasen ("ICE/ced-3-Familie der Cysteinproteasen") sind, sowie pharmazeutische Mittel bzw. Zusammensetzungen, umfassend diese Verbindungen, und Verfahren zum Verwenden derartiger pharmazeutischer Mittel.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0002]** Interleukin-1 ("IL-1") ist ein bedeutendes proinflammatorisches und immunregulatorisches Protein, das Fibroblastendifferenzierung und -proliferation, die Produktion von Prostaglandinen, Collagenase und Phospholipase durch Synovialzellen und Chondrozyten, Basophilen- und Eosinophilen-Degranulation und Neutrophilenaktivierung stimuliert. Oppenheim, J. H. et al., *Immunology Today*, 7:45-56 (1986). Als solches ist es in die Pathogenese von chronischen und akuten inflammatorischen und Autoimmunerkrankungen involviert. IL-1 wird überwiegend durch Monozyten des peripheren Blutes als Teil der Entzündungsreaktion produziert. Mosely, B. S. et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 84:4572-4576 (1987); Lonnemann, G. et al., *Eur. J. Immunol.*, 19:1531-1536 (1989).

**[0003]** IL-1 $\beta$  wird als ein biologisch inaktiver Präkursor, proIL-1 $\beta$ , synthetisiert. ProIL-1 $\beta$  wird durch eine Cysteinprotease, genannt Interleukin-1 $\beta$ -konvertierendes Enzym ("interleukin-1 $\beta$  converting enzyme") ("ICE"), zwischen Asp-116 und Ala-117 gespalten, um das biologisch aktive C-terminale Fragment zu produzieren, das in humanem Serum und in Synovialflüssigkeit gefunden wird. Sleath, P. R. et al., *J. Biol. Chem.*, 265:14526-14528 (1992); A. D. Howard et al., *J. Immunol.*, 147:2964-2969 (1991).

**[0004]** ICE ist eine Cysteinprotease, die hauptsächlich in Monozyten lokalisiert ist. Zusätzlich zur Förderung der proinflammatorischen und immunregulatorischen Eigenschaften von IL-1 $\beta$  scheinen ICE und insbesondere seine Homologen auch in die Regulierung des Zelltodes oder der Apoptose involviert zu sein. Yuan, J. et al., *Cell*, 75: 641-652 (1993); Miura, M. et al., *Cell*, 75:653-660 (1993); Nett-Giordalisi, M. A. et al., *J. Cell Biochem.*, 17B:117 (1993). Insbesondere wird davon ausgegangen, dass ICE oder ICE/ced-3-Homologe mit der Regulierung der Apoptose bei neurogenerativen ("neurogenerative") Erkrankungen, wie Alzheimer- und Parkinson-Krankheit, assoziiert sind. Marx, J. und M. Baringa, *Science*, 259:760-762 (1993); Gagliardini, V. et al., *Science*, 263:826-828 (1994).

**[0005]** Somit schließen Krankheitszustände, in denen Inhibitoren der ICE/ced-3-Familie von Cysteinproteasen als therapeutische Mittel nützlich sein können, Folgendes ein: Infektionserkrankungen, wie Meningitis und Salpingitis; septischer Schock, Atemwegserkrankungen; Entzündungszustände, wie Arthritis, Cholangitis, Colitis, Encephalitis, Endocerolitis, Hepatitis, Pankreatitis und Reperfusionsverletzung, ischämische Erkrankungen, wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und ischämische Nierenerkrankung; immunbasierte ("immune-based") Erkrankungen, wie Hypersensibilität bzw. immunologische Überempfindlichkeit; Autoimmunerkrankungen, wie Multiple Sklerose; Knochenerkrankungen; und bestimmte neurodegenerative Erkrankungen, wie Alzheimer- und Parkinson-Krankheit. Derartige Inhibitoren sind auch nützlich für die Repopulation hematopoetischer bzw. hämatopoetischer Zellen nach Chemo- und Bestrahlungstherapie und zur Verlängerung der Organlebensfähigkeit für eine Verwendung bei einer Transplantation.

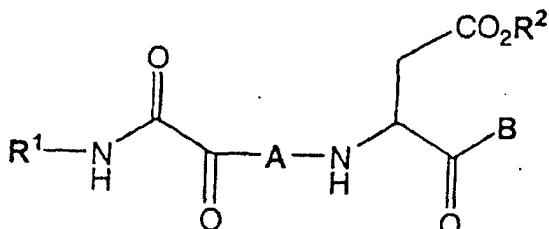
**[0006]** ICE/ced-3-Inhibitoren stellen eine Verbindungsklasse dar, die für die Kontrolle der oben aufgelisteten Krankheitszustände nützlich ist. Peptid- und Peptidylinhibitoren von ICE wurden beschrieben. Jedoch waren derartige Inhibitoren typischerweise durch nicht wünschenswerte pharmakologische Eigenschaften, wie schlechte orale Absorption, schlechte Stabilität und raschen Metabolismus, gekennzeichnet. Plattner, J. J. und D. W. Norbeck, in *Drug Discovery Technologies*, C. R. Clark und W. H. Moos, Hrsg. (Ellis Horwood, Chichester, England, 1990), S. 92-126. Diese nicht wünschenswerten Eigenschaften behinderten ihre Entwicklung zu wirksamen Wirkstoffen.

**[0007]** Demgemäß besteht ein Bedarf an Verbindungen, die wirksam die Wirkung der ICE/ced-3-Familie von Proteasen inhibieren können, für eine Verwendung als Mittel zum Verhindern von unerwünschter Apoptose und zum Behandeln von chronischen und akuten Formen von IL-1-vermittelten Erkrankungen, wie inflammatorischen, Autoimmun- oder neurodegenerativen Erkrankungen. Die vorliegende Erfindung erfüllt diesen Bedarf und stellt weiterhin damit verbundene Vorteile bereit.

## Zusammenfassung der Erfindung

**[0008]** Im Allgemeinen beinhalten die Verbindungen dieser Erfindung eine (N-substituierte) Oxamyl-Gruppe als ein Dipeptidmimetikum. Die resultierenden Verbindungen weisen verbesserte Eigenschaften relativ zu ihren peptidischen Gegenstücken auf, wie z.B. eine verbesserte Zellpenetration oder verbesserte Absorption und metabolische Stabilität, was in verbesserter Bioverfügbarkeit resultiert. Diese Anmeldung beansprucht die Priorität der US-provisorischen Anmeldung Nr. 60/091,689, eingereicht am 02. Juli 1998, und der US-Anmeldung Nr. 09/177,549, eingereicht am 22. Oktober 1998.

**[0009]** Ein Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I:



Formel I

worin A, B, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie unten definiert sind, sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

**[0010]** Ein weiterer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein pharmazeutisches Mittel, umfassend eine Verbindung der obigen Formel I und einen pharmazeutisch verträglichen Träger dafür.

**[0011]** Ein anderer Gesichtspunkt dieser Erfindung beinhaltet ein pharmazeutisches Mittel zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung einer Autoimmunerkrankung, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge eines oben diskutierten pharmazeutischen Mittels an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

**[0012]** Noch ein anderer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein pharmazeutisches Mittel zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung einer inflammatorischen Erkrankung, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge eines oben diskutierten pharmazeutischen Mittels an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

**[0013]** Ein weiterer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein pharmazeutisches Mittel zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung einer neurodegenerativen Erkrankung, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge eines oben diskutierten pharmazeutischen Mittels an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

**[0014]** Ein anderer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein pharmazeutisches Mittel zur Verwendung in einem Verfahren zur Prävention einer ischämischen Verletzung bei einem Patienten, der an einer Erkrankung leidet, die mit einer ischämischen Verletzung assoziiert ist, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge des oben diskutierten pharmazeutischen Mittels an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

**[0015]** Ein weiterer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein pharmazeutisches Mittel zur Verwendung in einem Verfahren zum Entwickeln ("expanding") von hämatopoetischen Zellpopulationen und/oder zur Verstärkung ihres Überlebens durch In-KontaktBringen der Zellen mit einer wirksamen Menge des oben diskutierten pharmazeutischen Mittels. Zellpopulationen, die in dem Verfahren der Erfindung eingeschlossen sind, schließen (ohne Einschränkung darauf) Granulozyten, Monozyten, Erythrozyten ("erythrocytes"), Lymphozyten und Blutplättchen bzw. Thrombozyten zur Verwendung in Zelltransfusionen ein.

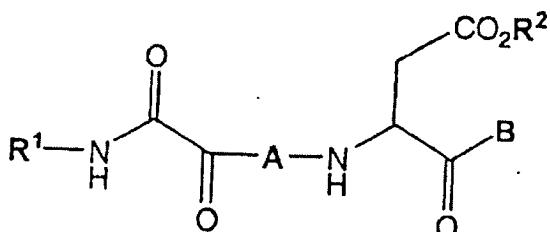
**[0016]** Ein alternativer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein pharmazeutisches Mittel zur Verwendung in einem Verfahren zur Verlängerung der Lebensfähigkeit eines Organs, das einem Donor zum Zwecke eines zukünftigen Transplantationsverfahrens entnommen worden ist, welches das Anwenden einer wirksamen Menge des oben diskutierten pharmazeutischen Mittels auf das Organ umfasst, wodurch die Lebensfähigkeit des Organs, im Vergleich zu einem unbehandelten Organ verlängert wird. Das Organ kann ein intaktes Organ oder isolierte Zellen sein, die aus einem Organ stammen (z.B. isolierte Langerhans-Inseln-Zellen, iso-

lierte dopaminergische Neuronen, Blut- oder hämatopoetische Zellen).

**[0017]** Diese und andere Gesichtspunkte dieser Erfindung werden bei Bezugnahme auf die vorliegende detaillierte Beschreibung offensichtlich werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

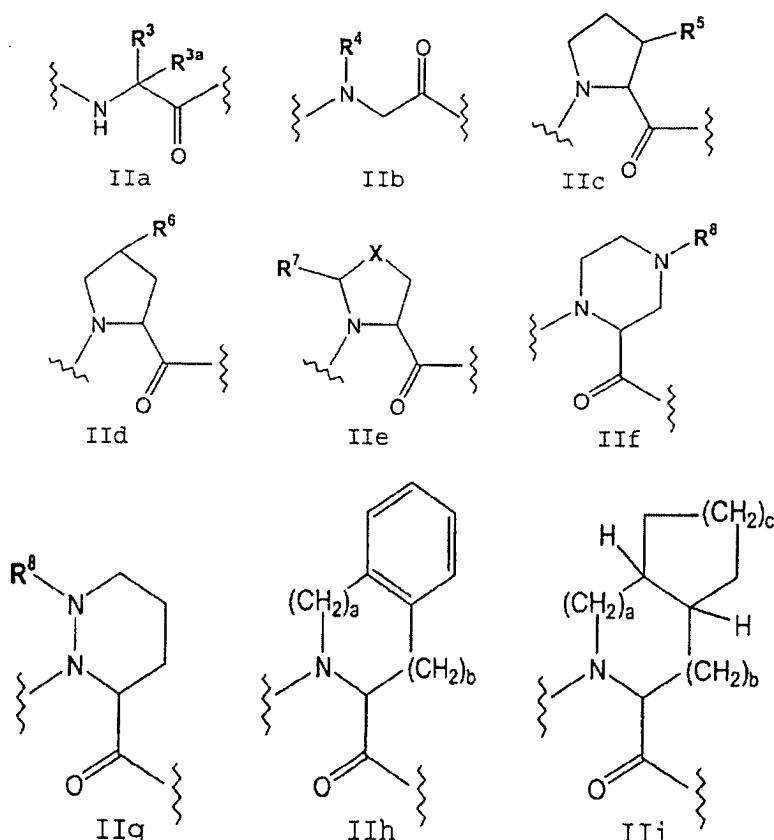
**[0018]** Wie oben erwähnt, ist ein Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung die Verbindungen der Formel I:



Formel I

worin

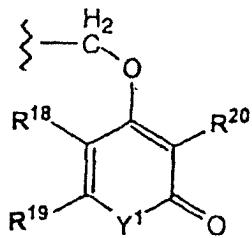
A für eine natürliche oder nicht-natürliche Aminosäure der Formeln IIa-i:



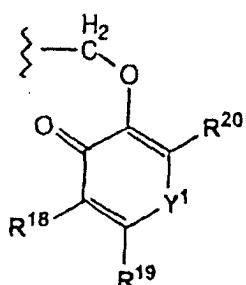
steht,

B für ein Wasserstoffatom, ein Deuteriumatom, Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, 2-Benzoxazolyl, substituiertes 2-Oxazolyl,  $(\text{CH}_2)_n$ Cycloalkyl,  $(\text{CH}_2)_n$ Phenyl,  $(\text{CH}_2)_n$ (substituiertes Phenyl),  $(\text{CH}_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl),  $(\text{CH}_2)_n$ (substituiertes 1- oder 2-Naphthyl),  $(\text{CH}_2)_n$ (Heteroaryl),  $(\text{CH}_2)_n$ (substituiertes Heteroaryl), Halomethyl,  $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ,  $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $\text{CH}_2\text{ZR}^{15}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCO}(\text{Aryl})$ ,  $\text{CH}_2\text{OCO}(\text{Heteroaryl})$  oder  $\text{CH}_2\text{OPO}(\text{R}^{16})\text{R}^{17}$ , worin Z für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht, oder

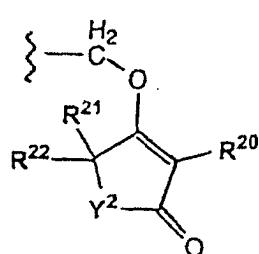
B für eine Gruppe der Formeln IIIa bis IIIc steht:



IIIa



IIIb



IIIc

$R^1$  für Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, substituiertes (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, (Heteroaryl)alkyl, substituiertes (Heteroaryl)alkyl,  $R^{1a}(R^{1b})N$  oder  $R^{1c}O$  steht; und  $R^2$  für Wasserstoff,  $C_{1-5}$ -Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl oder substituiertes (1- oder 2-Naphthyl)alkyl steht;

und worin:

$R^{1a}$  und  $R^{1b}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, substituiertes (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, (Heteroaryl)alkyl oder substituiertes (Heteroaryl)alkyl stehen, mit der Maßgabe, dass  $R^{1a}$  und  $R^{1b}$  nicht beide für Wasserstoff stehen können,  $R^{1c}$  für Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, substituiertes (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, (Heteroaryl)alkyl oder substituiertes (Heteroaryl)alkyl steht;

$R^3$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(CH_2)NH_2$ ,  $(CH_2)_nNHCOR^9$ ,  $(CH_2)_nN(C=NH)NH_2$ ,  $(CH_2)_mCO_2R^2$ ,  $(CH_2)_mOR^{10}$ ,  $(CH_2)_mSR^{11}$ ,  $(CH_2)_nCycloalkyl$ ,  $(CH_2)_nPhenyl$ ,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl),  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) oder  $(CH_2)_n$ (Heteroaryl) steht, wobei Heteroaryl folgende Reste einschließt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Triazinyl, Tetrazolyl und Indolyl;  $R^{3a}$  für Wasserstoff oder Methyl steht oder  $R^3$  und  $R^{3a}$  zusammen für  $-(CH_2)_d-$  stehen, wobei d für eine ganze Zahl von 2 bis 6 steht;

$R^4$  für Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(CH_2)_mPhenyl$ ,  $(CH_2)_m$ (substituiertes Phenyl), Cycloalkyl oder benzokondensiertes Cycloalkyl steht;

$R^5$  für Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(CH_2)_nCycloalkyl$ ,  $(CH_2)_nPhenyl$ ,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) steht;

$R^6$  für Wasserstoff, Fluor, Oxo,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl,  $(CH_2)_nCycloalkyl$ ,  $(CH_2)_nPhenyl$ ,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl),  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl),  $OR^{10}$ ,  $SR^{11}$  oder  $NHCOR^9$  steht;

$R^7$  für Wasserstoff, Oxo (d.h. = O),  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl,  $(CH_2)_nCycloalkyl$ ,  $(CH_2)_nPhenyl$ ,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) steht;

$R^8$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl,  $(CH_2)_nCycloalkyl$ ,  $(CH_2)_nPhenyl$ ,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl),  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) oder  $COR^9$  steht;

$R^9$  für Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl,  $(CH_2)_nCycloalkyl$ ,  $(CH_2)_nPhenyl$ ,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl),  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl),  $OR^{12}$  oder  $NR^{13}R^{14}$  steht;

$R^{10}$  für Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl,  $(CH_2)_nCycloalkyl$ ,  $(CH_2)_nPhenyl$ ,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) steht;

$R^{11}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl,  $(CH_2)_nCycloalkyl$ ,  $(CH_2)_nPhenyl$ ,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) steht;

$R^{12}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl,  $(CH_2)_nCycloalkyl$ ,  $(CH_2)_nPhenyl$ ,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) steht;

$R^{13}$  für Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl,  $(CH_2)_nCycloalkyl$ ,  $(CH_2)_nPhenyl$ ,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) steht;

$R^{14}$  für Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl steht;

oder  $R^{13}$  und  $R^{14}$  zusammen einen 5- bis 7-gliedrigen carbozyklischen oder heterozyklischen Ring wie Morpholin oder N-substituiertes Piperazin bilden;

$R^{15}$  für Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, Heteroaryl,  $(CH_2)_nPhenyl$ ,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl),  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) oder  $(CH_2)_n$ (Heteroaryl) steht;

$R^{16}$  und  $R^{17}$  unabhängig voneinander für  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl oder (Cycloalkyl)alkyl stehen;

$R^{18}$  und  $R^{19}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(CH_2)_nPhenyl$ ,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder

$R^{18}$  und  $R^{19}$  für  $-(CH=CH)_2$ - stehen;

$R^{20}$  für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(CH_2)_n$ Phenyl,  $(CH_2)_n$ - (substituiertes Phenyl) steht;

$R^{21}$ ,  $R^{22}$  und  $R^{23}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl stehen;

X für  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$ ,  $(CH_2)_3$  oder S steht;

Y<sup>1</sup> für O oder  $NR^{23}$  steht;

Y<sup>2</sup> für  $CH_2$ , O oder  $NR^{23}$  steht;

a für 0 oder 1 steht und b für 1 oder 2 steht, mit der Maßgabe, dass, falls a für 1 steht, dann b für 1 steht;

c für 1 oder 2 steht, mit der Maßgabe, dass, falls c für 1 steht, a dann für 0 und b für 1 stehen;

m für 1 oder 2 steht; und

n für 1, 2, 3 oder 4 steht;

und die pharmazeutisch verträglichen Salze davon.

**[0019]** Wie hierin verwendet, bedeutet der Begriff "Alkyl" eine gerade oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{10}$ -Kohlenstoffkette, wie Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Isopropyl, n-Octyl und dergleichen. Der Begriff "Niederalkyl" bedeutet eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_6$ -Kohlenstoffkette, wie Methyl, Ethyl, Isopropyl und dergleichen.

**[0020]** Der Begriff "Cycloalkyl" bedeutet einen mono-, bi- oder trizyklischen Ring, der entweder vollständig gesättigt oder teilweise ungesättigt ist. Beispiele eines solchen Rings schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Adamantyl, Cyclooctyl, cis- oder trans-Decalin, Bicyclo[2.2.1]hept-2-en, Cyclohex-1-enyl, Cyclopent-1-enyl, 1,4-Cyclooctadienyl und dergleichen ein.

**[0021]** Der Begriff "(Cycloalkyl)alkyl" bedeutet die oben definierte Alkylgruppe, substituiert mit einem der obigen Cycloalkylringe. Beispiele einer solchen Gruppe schließen (Cyclohexyl)methyl, 3-(Cyclopropyl)-n-propyl, 5-(Cyclopentyl)hexyl, 6-(Adamantyl)hexyl und dergleichen ein.

**[0022]** Der Begriff "substituiertes Phenyl" beschreibt eine Phenylgruppe, die mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, geschütztem Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxy, Acyl, Acyloxy, Carboxy, geschütztem Carboxy, Carboxymethyl, geschütztem Carboxymethyl, Hydroxymethyl, geschütztem Hydroxymethyl, Amino, geschütztem Amino, (monosubstituiertem) Amino, geschütztem (monosubstituiertem) Amino, (disubstituiertem) Amino, Carboxamid, geschütztem Carboxamid, N-(Niederalkyl)carboxamid, geschütztem N-(Niederalkyl)carboxamid, N,N-Di(niederalkyl)carboxamid, N-((Niederalkyl)sulfonyl)amino, N-(Phenylsulfonyl)amino, oder mit einer substituierten oder unsubstituierten Phenylgruppe, so dass im letzteren Fall eine Biphenyl- oder Naphthylgruppe resultiert, oder wobei zwei benachbarte Alkylsubstituenten an dem substituierten Phenylring zusammengekommen ein Cycloalkyl unter Erhalt von z.B. Tetrahydronaphthyl oder Indanyl bilden.

**[0023]** Beispiele des Begriffs "substituiertes Phenyl" schließen eine Mono-, Di-, Tri-, Tetra- oder Penta(halo)phenylgruppe, wie 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2-, 3- oder 4-Bromphenyl, 3,4-Dibromphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2,3,5,6-Tetrafluorphenyl, 2,3,4,5-Tetrafluorphenyl, 2,3,4,5,6-Pentafluorphenyl und dergleichen, eine Mono- oder Di(hydroxy)phenylgruppe, wie 2-, 3- oder 4-Hydroxyphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, die Hydroxy-geschützten Derivate davon und dergleichen; eine Nitrophenylgruppe, wie 2-, 3- oder 4-Nitrophenyl; eine Cyanophenylgruppe, z.B. 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl; eine Mono- oder Di(alkyl)phenylgruppe, wie 2-, 3- oder 4-Methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2-, 3- oder 4-(Isopropyl)phenyl, 2-, 3- oder 4-Ethylphenyl, 2-, 3- oder 4-(n-Propyl)phenyl und dergleichen; eine Mono- oder Di(alkoxy)phenylgruppe, z.B. 2,6-Dimethoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-(Isopropoxy)phenyl, 2-, 3- oder 4-(t-Butoxy)phenyl, 3-Ethoxy-4-methoxyphenyl und dergleichen; 2-, 3- oder 4-Trifluormethylphenyl; eine Mono- oder Dicarboxyphenyl- oder (geschütztes Carboxy)-Phenylgruppe, wie 2-, 3- oder 4-Carboxyphenyl oder 2,4-Di-(geschütztes Carboxy)-Phenyl; ein Mono- oder Di(hydroxymethyl)phenyl oder (geschütztes Hydroxy-methyl)phenyl, wie 2-, 3- oder 4-(geschütztes Hydroxymethyl)phenyl oder 3,4-Di(hydroxy-methyl)phenyl; ein Mono- oder Di(aminomethyl)phenyl oder (geschütztes Aminomethyl)phenyl, wie 2-, 3- oder 4-(Aminomethyl)phenyl oder 2,4-(geschütztes Aminomethyl)phenyl; oder ein Mono- oder Di(N-(methylsulfonylamino))phenyl, wie 2-, 3- oder 4-(N-(Methylsulfonylamino))phenyl, ein. Auch stellt der Begriff "substituiertes Phenyl" disubstituierte Phenylgruppen dar, worin die Substituenten verschieden sind, z.B. 3-Methyl-4-hydroxyphenyl, 3-Chlor-4-hydroxyphenyl, 2-Methoxy-4-bromphenyl, 4-Ethyl-2-hydroxy-phenyl, 3-Hydroxy-4-nitrophenyl, 2-Hydroxy-4-chlorphenyl und dergleichen.

**[0024]** Der Begriff "Phenylalkyl" bedeutet eine der obigen Phenylgruppen, gebunden an eine der oben beschriebenen Alkylgruppen, und der Begriff "substituiertes Phenylalkyl" bedeutet, dass entweder das Phenyl oder das Alkyl oder beide mit einem oder mehreren der oben definierten Substituenten substituiert sind. Beispiele derartiger Gruppen schließen 2-Phenyl-1-chlorethyl, 2-(4'-Methoxyphenyl)ethyl, 4-(2',6'-Dihydroxyphe-

nyl)n-hexyl, 2-(5'-Cyano-3'-methoxyphenyl)n-pentyl, 3-(2',6'-Dimethylphenyl)n-propyl, 4-Chlor-3-aminobenzyl, 6-(4'-Methoxyphenyl)-3-carboxy(n-hexyl), 5-(4'-Aminomethylphenyl)-3-(aminomethyl)n-pentyl, 5-Phenyl-3-oxo-n-pent-1-yl, (4-Hydroxynaphth-2-yl)methyl und dergleichen ein.

**[0025]** Der Begriff "substituiertes Naphthyl" bedeutet eine Naphthylgruppe, substituiert mit einem oder mehreren der oben bezeichneten Substituenten, und der Begriff "(1- oder 2-Naphthyl)alkyl" bedeutet ein Naphthyl (1 oder 2)-verknüpft an eine der oben beschriebenen Alkylgruppen.

**[0026]** Die Begriffe "Halo" und "Halogen" beziehen sich auf die Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodgruppe. Diese Begriffe können auch verwendet werden, um eines oder mehrere Halogene zu beschreiben, die gleich oder verschieden sind. Bevorzugte Halogene im Kontext dieser Erfindung sind Chlor und Fluor.

**[0027]** Der Begriff "Aryl" bezieht sich auf aromatische 5- und 6-gliedrige carbozyklische Ringe. 6-gliedrige Ringe sind bevorzugt.

**[0028]** Der Begriff "Heteroaryl" bezeichnet gegebenenfalls substituierte aromatische 5-gliedrige oder 6-gliedrige heterozyklische Ringe, die 1 bis 4 Heteroatome haben, wie Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome, insbesondere Stickstoff, entweder allein oder in Verbindung mit Schwefel- oder Sauerstoffringatomen.

**[0029]** Die folgenden Ringsysteme sind repräsentative Beispiele der heterozyklischen Reste, die durch den Begriff "Heteroaryl" (ob substituiert oder unsubstituiert) bezeichnet werden: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Tetrazolyl, Thiatriazolyl, Oxatriazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Oxazinyl, Triazinyl, Thiadiazinyltetrazolo, 1,5-[b]Pyridazinyl und Purinyl, sowie Benzo-kondensierte Derivate, z. B. Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl und Indolyl.

**[0030]** Substituenten für die obigen gegebenenfalls substituierten Heteroarylringe sind von einem bis zu drei Halo- bzw. Halogen-, Trihalomethyl-, Amino-, geschützte Aminogruppen, Aminosalze, monosubstituierte Amino-, disubstituierte Amino-, Carboxy-, geschützte Carboxygruppen, Carboxylatsalze, Hydroxy-, geschützte Hydroxygruppen, Salze einer Hydroxygruppe, Niederalkoxy-, Niederalkylthio-, Niederalkyl-, substituierte Niederalkyl-, Cycloalkyl-, substituierte Cycloalkyl-, (Cycloalkyl)alkyl-, substituierte (Cycloalkyl)alkyl-, Phenyl-, substituierte Phenyl-, Phenylalkyl- und substituierte Phenylalkylgruppen.

**[0031]** Substituenten für die Heteroarylgruppe sind wie oben definiert oder wie unten dargelegt. Wie in Verbindung mit den obigen Substituenten für Heteroarylringe verwendet, kann "Trihalomethyl" Trifluormethyl, Trichlormethyl, Tribrommethyl oder Triiodmethyl sein, "Niederalkoxy" bedeutet eine C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe, in gleicher Weise bedeutet "Niederalkylthio" eine C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylthiogruppe. Der Begriff "substituiertes Niederalkyl" bedeutet die oben definierte Niederalkylgruppe, ein- bis dreimal substituiert mit Hydroxy, geschütztem Hydroxy, Amino, geschütztem Amino, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, monosubstituiertem Amino, disubstituiertem Amino, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Carboxy, geschütztem Carboxy oder einem Carboxy-, Amino- und/oder Hydroxysalz.

**[0032]** Wie in Verbindung mit den Substituenten für die Heteroarylringe verwendet, sind die Begriffe "substituiertes (Cycloalkyl)alkyl" und "substituiertes Cycloalkyl", wie oben definiert, substituiert mit den gleichen Gruppen, wie für eine "substituierte Alkyl"-Gruppe aufgelistet. Der Begriff "(monosubstituiertes) Amino" bezieht sich auf eine Aminogruppe mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer Phenyl-, substituierten Phenyl-, Alkyl-, substituierten Alkyl-, C<sub>1</sub>- bis C<sub>7</sub>-Acyl-, C<sub>2</sub>- bis C<sub>7</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>- bis C<sub>7</sub>-substituierten Alkenyl-, C<sub>2</sub>- bis C<sub>7</sub>-Alkinyl-, C<sub>7</sub>- bis C<sub>16</sub>-Alkylaryl-, C<sub>7</sub>- bis C<sub>16</sub>-substituierten Alkylaryl- und Heteroarylgruppe. Das (monosubstituierte) Amino kann zusätzlich eine Amino-Schutzgruppe, wie durch den Begriff "geschütztes (monosubstituiertes) Amino" umfasst, aufzuweisen. Der Begriff "(disubstituiertes) Amino" bezieht sich auf Aminogruppen mit zwei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, substituiertem Phenyl, Alkyl, substituiertem Alkyl, C<sub>1</sub>- bis C<sub>7</sub>-Acyl, C<sub>2</sub>- bis C<sub>7</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>- bis C<sub>7</sub>-Alkinyl, C<sub>7</sub>- bis C<sub>16</sub>-Alkylaryl, C<sub>7</sub>- bis C<sub>16</sub>-substituiertem Alkylaryl und Heteroaryl. Die zwei Substituenten können gleich oder verschieden sein. Der Begriff "Heteroaryl(alkyl)" bezeichnet eine wie oben definierte Alkylgruppe, substituiert an einer beliebigen Position mit einer wie oben definierten Heteroarylgruppe.

**[0033]** Darüber hinaus können die gegebenenfalls substituierten 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ringe und die obigen Cycloalkylringe gegebenenfalls mit einem aromatischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylringsystem kondensiert sein. Zum Beispiel können die Ringe gegebenenfalls an ein aromatisches 5-gliedriges oder 6-gliedriges Ringsystem, wie ein Pyridin- oder ein Triazolsystem, vorzugsweise an einen Benzolring, kondensiert sein.

**[0034]** Der Begriff "pharmazeutisch verträgliches Salz" umfasst jene Salze, die sich mit den Carboxylatanionen bilden, und schließt Salze ein, die mit den organischen und anorganischen Kationen gebildet werden, wie jene, ausgewählt aus den Alkali- und Erdalkalimetallen (z.B. Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Barium und Calcium) und dem Ammoniumion; und den organischen Kationen (z.B. Dibenzylammonium, Benzylammonium, 2-Hydroxyethylammonium, Bis(2-hydroxyethyl)ammonium, Phenylethylbenzylammonium, Dibenzylethylendiammonium und ähnlichen Kationen). Andere Kationen, die durch den obigen Begriff umfasst werden, schließen die protonierte Form von Procain, Chinin und N-Methylglucosamin, die protonierten Formen basischer Aminosäuren, wie Glycin, Ornithin, Histidin, Phenylglycin, Lysin und Arginin, ein. Darüber hinaus wird durch diesen Begriff auf jede zwitterionische Form der vorliegenden Verbindungen Bezug genommen, die durch eine Carbonsäure und eine Aminogruppe gebildet werden. Ein bevorzugtes Kation für das Carboxylataniion ist das Natriumkation. Darüber hinaus schließt der Begriff Salze ein, die sich durch Standard-Saure-Ba- se-Reaktionen mit basischen Gruppen (wie Aminogruppen) bilden und er schließt organische oder anorganische Säuren ein. Solche Säuren schließen Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Bernstein-, Citronen-, Milch-, Malein-, Fumar-, Palmitin-, Cholin-, Pamo- ("pamoic"), Mucin-, D-Glutamin-, D-Campher-, Glutar-, Phthal-, Wein-, Laurin-, Stearin-, Salicyl-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, Sorbin-, Pikrin-, Benzoe-, Zimtsäure und der gleichen ein.

**[0035]** Die Verbindungen der Formel I können auch als Solvate und Hydrate vorhanden sein. Somit können diese Verbindungen mit z.B. Hydratwasser oder einem, einer Anzahl von oder einer beliebigen Fraktion davon von Molekülen des Stammlösungs-Lösungsmittels kristallisieren. Die Solvate und Hydrate derartiger Verbindungen sind innerhalb des Rahmens dieser Erfindung eingeschlossen.

**[0036]** Der Begriff "Carboxy-Schutzgruppe", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eines der Esterderivate der Carbonsäuregruppe, die gewöhnlich eingesetzt werden, um die Carbonsäuregruppe zu blockieren oder zu schützen, während Reaktionen an anderen funktionellen Gruppen in der Verbindung durchgeführt werden. Beispiele solcher Carbonsäure-Schutzgruppen schließen t-Butyl-, 4-Nitrobenzyl-, 4-Methoxybenzyl-, 3,4-Dimethoxybenzyl-, 2,4-Dimethoxybenzyl-, 2,4,6-Trimethoxybenzyl-, 2,4,6-Trimethylbenzyl-, Pentamethylbenzyl-, 3,4-Methylendioxybenzyl-, Benzhydryl-, 4,4'-Dimethoxytrityl-, 4,4',4"-Trimethoxytrityl-, 2-Phenylpropyl-, Trimethylsilyl-, t-Butyldimethylsilyl-, Phenacyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-,  $\beta$ -(Trimethylsilyl)ethyl-,  $\beta$ -(Di(n-butyl)methylsilyl)ethyl-, p-Toluolsulfonylethyl-, 4-Nitrobenzylsulfonylethyl-, Allyl-, Cinnamyl-, 1-(Trimethylsilylmethyl)propenyl-Gruppierungen und dergleichen ein. Die Art der eingesetzten Carboxy-Schutzgruppe ist nicht entscheidend, solange die derivatisierte Carbonsäure bei den Bedingungen der nachfolgenden Reaktion(en) stabil ist und am geeigneten Punkt ohne Aufbrechen des Restes des Moleküls entfernt werden kann. Weitere Beispiele dieser Gruppen werden in C. B. Reese und E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry," J. G. W. McOmie, Hrsg., Plenum Press, New York, NY, 1973, Kapitel 5 bzw. T. W. Greene und P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 2. Ausgabe, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991, Kapitel 5, gefunden, wobei jedes davon hierin durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Ein verwandter Begriff ist "geschütztes Carboxy", welcher sich auf eine Carboxygruppe bezieht, die mit einer der obigen Carboxy-Schutzgruppen substituiert ist.

**[0037]** Der Begriff "Hydroxy-Schutzgruppe" bezieht sich auf leicht abspaltbare Gruppen, die an Hydroxylgruppen gebunden sind, wie Tetrahydropyranol, 2-Methoxyprop-2-yl, 1-Ethoxyeth-1-yl, Methoxymethyl,  $\beta$ -Methoxyethoxymethyl, Methylthiomethyl, t-Butyl, t-Amyl, Trityl, 4-Methoxytrityl, 4,4'-Dimethoxytrityl, 4,4',4"-Trimethoxytrityl, Benzyl, Allyl, Trimethylsilyl, (t-Butyl)dimethylsilyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl und dergleichen.

**[0038]** Weitere Beispiele von Hydroxy-Schutzgruppen werden von C. B. Reese und E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry," J. G. W. McOmie, Hrsg., Plenum Press, New York, NY, 1973, Kapitel 3 und Kapitel 4, bzw. T. W. Greene und P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", zweite Ausgabe, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991, Kapitel 2 und 3, beschrieben. Eine bevorzugte Hydroxy-Schutzgruppe ist die tert.-Butylgruppe. Der verwandte Begriff "geschütztes Hydroxy" bezeichnet eine Hydroxygruppe, die an eine der obigen Hydroxy-Schutzgruppen gebunden ist.

**[0039]** Der Begriff "Amino-Schutzgruppe" wie hierin verwendet, bezieht sich auf Substituenten der Amino- gruppe, die gewöhnlich eingesetzt werden, um die Aminofunktionalität zu blockieren oder zu schützen, während andere funktionelle Gruppen des Moleküls umgesetzt werden. Der Begriff "geschütztes (monosubstituiertes) Amino" bedeutet, dass es eine Amino-Schutzgruppe an dem monosubstituierten Amino-Stickstoffatom gibt.

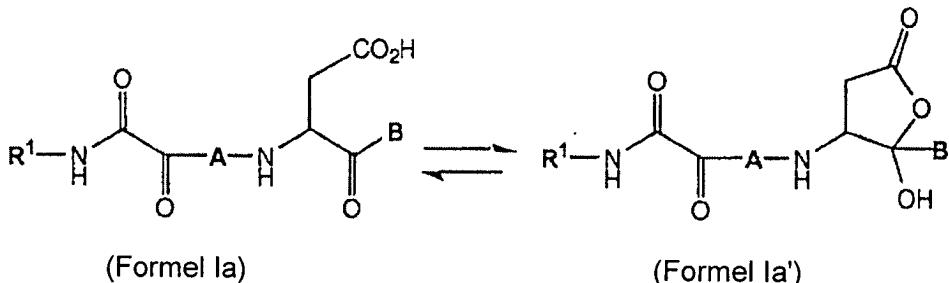
**[0040]** Beispiele derartiger Amino-Schutzgruppen schließen die Formyl ("For")-Gruppe, die Tritylgruppe, die Phthalimidogruppe, die Trichloracetylgruppe, die Trifluoracetylgruppe, die Chloracetyl-, Bromacetyl- und Ioda-

cetylgruppe, Schutzgruppen vom Urethan-Typ, wie t-Butoxycarbonyl ("Boc"), 2- (4-Biphenylyl)propyl-2-oxycarbonyl ("Bpoc"), 2-Phenylpropyl-2-oxycarbonyl ("Poc"), 2-(4-Xenyl)isopropoxycarbonyl, 1,1-Diphenylethyl-1-oxycarbonyl, 1,1-Diphenylpropyl-1-oxycarbonyl, 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)propyl-2-oxycarbonyl ("Ddz"), 2-(p-Toluyl)propyl-2-oxycarbonyl, Cyclopentanyloxycarbonyl, 1-Methylcyclopentanyloxycarbonyl, Cyclohexanyloxycarbonyl, 1-Methylcyclohexanyloxycarbonyl, 2-Methylcyclohexanyloxycarbonyl, 2-(4-Toluylsulfonyl)ethoxycarbonyl, 2-(Methylsulfonyl)-ethoxycarbonyl, 2-(Triphenylphosphino)ethoxycarbonyl, 9-Fluorenyl-methoxycarbonyl ("Fmoc"), 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 1-(Trimethylsilyl-methyl)-prop-1-enyloxycarbonyl, 5-Benzisoxalylmethoxycarbonyl, 4-Acetoxybenzyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2-Ethynyl-2-propoxycarbonyl, Cyclopropylmethoxycarbonyl, Isobornyloxycarbonyl, 1-Piperidyl-oxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl ("Cbz"), 4-Phenylbenzyl-oxycarbonyl, 2-Methylbenzyl-oxycarbonyl,  $\alpha$ -2,4,5-Tetramethylbenzyloxycarbonyl ("Tmz"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Fluorbenzyloxycarbonyl, 4-Chlorbenzyloxycarbonyl, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl, 2,4-Dichlorbenzyloxycarbonyl, 4-Brombenzyloxycarbonyl, 3-Brombenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Cyanobenzyloxycarbonyl, 4-(Decyloxy)benzyloxycarbonyl und dergleichen; die Benzoylmethylsulfonylgruppe, die 2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonylgruppe ("PMC"), die Dithiasuccinoyl ("Dts")-Gruppe, die 2-(Nitro)phenylsulfenylgruppe ("Nps"), die Diphenylphosphinoxidgruppe und ähnliche Amino-Schutzgruppen ein. Die Art der eingesetzten Amino-Schutzgruppe ist nicht entscheidend, solange die derivatisierte Aminogruppe bei den Bedingungen der nachfolgenden Reaktion(en) stabil ist und am geeigneten Punkt ohne Aufbrechen des Restes des Moleküls entfernt werden kann. Bevorzugte Amino-Schutzgruppen sind Boc, Cbz und Fmoc. Weitere Beispiele von Amino-Schutzgruppen, die durch den obigen Begriff umfasst sind, sind im Fachgebiet der organischen Synthese und der Peptide gut bekannt und sind z.B. bei T. W. Greene und P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. Ausgabe, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991, Kapitel 7, M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," 1. und 2. überarbeitete Ausgabe, Springer-Verlag, New York, NY, 1984 und 1993, und J. M. Stewart und J. D. Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2. Ausgabe, Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1984, E. Atherton und R. C. Shephard, "Solid Phase Peptide Synthesis – A Practical Approach" IRL Press, Oxford, England (1989) beschrieben, wobei jedes davon hierin durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Der verwandte Begriff "geschütztes Amino" definiert eine Aminogruppe, die mit einer oben diskutierten Amino-Schutzgruppe substituiert ist.

**[0041]** Die Begriffe "natürliche und nicht-natürliche Aminosäure" beziehen sich sowohl auf die natürlich vorkommenden Aminosäuren als auch auf andere nicht-proteinogene  $\alpha$ -Aminosäuren, die gewöhnlich von jenen in den Fachgebieten der Peptidchemie verwendet werden, wenn synthetische Analoga natürlich vorkommender Peptide, einschließlich D- und L-Formen, hergestellt werden. Die natürlich vorkommenden Aminosäuren sind Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Serin, Methionin, Threonin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Cystein, Prolin, Histidin, Asparaginsäure, Asparagin, Glutaminsäure, Glutamin,  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure, Arginin, Ornithin und Lysin. Beispiele nicht-natürlicher  $\alpha$ -Aminosäuren schließen ein: Hydroxylysin, Citrullin, Kynurenin, (4-Aminophenyl)alanin, 3-(2'-Naphthyl)alanin, 3-(1'-Naphthyl)alanin, Methioninsulfon, (t-Butyl)alanin, (t-Bu-tyl)glycin, 4-Hydroxyphenylglycin, Aminoalanin, Phenylglycin, Vinylalanin, Propargylglycin, 1,2,4-Triazolo-3-alanin, Thyronin, 6-Hydroxytryptophan, 5-Hydroxytryptophan, 3-Hydroxykynurenin, 3-Aminotyrosin, Trifluormethylalanin, 2-Thienylalanin, (2-(4-Pyridyl)ethyl)cystein, 3,4-Dimethoxyphenylalanin, 3-(2'-Thiazolyl)alanin, Ibotensaure, 1-Amino-1-cyclopentan-carbonsäure, 1-Amino-1-cyclohexan-carbonsäure, Quisqualinsäure, 3-(Trifluormethylphenyl)alanin, (Cyclohexyl)glycin, Thiohistidin, 3-Methoxytyrosin, Norleucin, Norvalin, Alloisoleucin, Homoarginin, Thioprolin, Dehydroprolin, Hydroxyprolin, Homoprolin, Indolin-2-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,  $\alpha$ -Amino-n-buttersäure, Cyclohexylalanin, 2-Amino-3-phenylbuttersäure, Phenylalanin, substituiert in der ortho-, meta- oder para-Position der Phenylgruppierung mit einer oder zwei der folgenden Gruppen: einer ( $C_1$ - $C_4$ )Alkyl-, einer ( $C_1$ - $C_4$ )Alkoxy-, einer Halogen oder einer Nitrogruppe, oder einfach substituiert mit einer Methylendioxygruppe;  $\beta$ -2- und -3-Thienylalanin;  $\beta$ -2- und -3-Furanylalanin;  $\beta$ -2-, -3- und -4-Pyridylalanin;  $\beta$ -(Benzothienyl-2- und -3-yl)alanin;  $\beta$ -(1- und 2-Naphthyl)alanin; O-alkylierte Derivate von Serin, Threonin oder Tyrosin; S-alkyliertes Cystein, S-alkyliertes Homocystein, das O-Sulfat, O-Phosphat und die O-Carboxylatester von Tyrosin; 3-(Sulfo)tyrosin, 3-(Carboxy)tyrosin, 3-(Phospho)tyrosin, den 4-Methansulfonsäureester von Tyrosin, 4-Methanphosphonsäureester von Tyrosin, 3,5-Diodtyrosin, 3-Nitrotyrosin,  $\epsilon$ -Alkyllysin und  $\delta$ -Alkylornithin. Jede dieser  $\alpha$ -Aminosäuren kann mit einer Methylgruppe an der  $\alpha$ -Position, einem Halogen an einer beliebigen Position des aromatischen Restes auf der  $\alpha$ -Amino-Seitenkette oder einer geeigneten Schutzgruppe an den O-, N- oder S-Atomen der Seitenkettenreste substituiert sein. Geeignete Schutzgruppen sind oben diskutiert.

**[0042]** Abhängig von der Wahl des Lösungsmittels und anderer Bedingungen, die dem Fachmann auf dem Gebiet bekannt sind, können die Verbindungen dieser Erfindung auch die Ketal- oder Acetalform annehmen, wobei diese Formen in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind. Insbesondere können Verbindungen der Formel I, in denen  $R^2$  ein Wasserstoffatom (d.h. Formel Ia) ist, in der Form des cyclischen Ketals oder Ace-

tals, die unten gezeigte Formel 1a', vorliegen:



**[0043]** Zusätzlich sollte verstanden werden, dass die Gleichgewichtsformen der Verbindungen dieser Erfindung tautomere Formen einschließen können. Alle derartigen Formen dieser Verbindungen sind expressiv verbis in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

**[0044]** Die Verbindungen dieser Erfindung können durch geeignete Funktionalitäten modifiziert werden, um die selektiven biologischen Eigenschaften zu verstärken. Derartige Modifikationen sind im Fachgebiet bekannt und schließen jene ein, welche die biologische Penetration in ein gegebenes biologisches System (z.B. Blut, Lymphsystem, zentrales Nervensystem) erhöhen, die orale Verfügbarkeit erhöhen, die Löslichkeit erhöhen, um eine Verabreichung mittels Injektion zu ermöglichen, den Metabolismus verändern und die Einsatzrate bzw. -geschwindigkeit ("rate of exertion") ändern. Zusätzlich können die Verbindungen in eine Prodrug- bzw. Wirkstoffpräkursorform geändert werden, so dass die gewünschte Verbindung im Körper des Patienten als Ergebnis der Wirkung metabolischer oder anderer biochemischer Prozesse auf den Wirkstoffpräkursor erzeugt wird. Einige Beispiele von Wirkstoffpräkursorformen schließen Ketal-, Acetal-, Oxim- und Hydrazonformen von Verbindungen ein, welche Keton- oder Aldehydgruppen enthalten, insbesondere wo sie in der Gruppe auftreten, die als "A" in Formel I bezeichnet ist, oder dem modifizierten Asparaginsäurerest auftreten, der an die Gruppe, bezeichnet als "A", gebunden ist.

**[0045]** Verbindungen dieser Erfindung schließen bezüglich der Gruppe "R<sup>1</sup>" in Formel I jene ein, worin: R<sup>1</sup> Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, Heteroaryl oder (Heteroaryl)alkyl ist.

**[0046]** Stärker typisch schließen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bezüglich der Gruppe "R<sup>1</sup>" jene ein, worin:

R<sup>1</sup> Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl oder (1- oder 2-Naphthyl)alkyl ist.

**[0047]** Verbindungen dieser Erfindung schließen bezüglich der Gruppe "A" in Formel I jene der Formel IIa ein, worin:

R<sup>3</sup> Niederalkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>10</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sup>11</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) ist:

$R^{3a}$  Wasserstoff ist:

R<sup>10</sup> Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) ist:

$R^{11}$  Niederalkyl. C

oder Naphthyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Substituiertes Phenyl-, Naphthyl-, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cyclohexyl-, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl-, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) ist; und n = 1-4 und m = 1 oder 2.

**[0048]** Die Verbindungen dieser Erfindung schließen bezüglich der Gruppe "A" in Formel I auch jene der Formel IIb ein, worin:

R' Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_m$ Phenyl,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_m$ (substituiertes Phenyl), Cycloalkyl oder 2-Indanyl ist, und  
 $m = 1$  oder  $2$

**[0048]** Eine andere Gruppe von Verbindungen schließt bezüglich der Gruppe "A" in Formel 1 eine der Formel

[0049] Eine

R<sup>0</sup> Wasserstoff, Fluor, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl) (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl), OR<sup>10</sup> oder SR<sup>11</sup>;

$R^{10}$  und  $R^{11}$  unabhängig Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl,  $(CH_2)_n$ Cycloalkyl,  $(CH_2)_n$ Phenyl,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) sind; und

$n = 1-4$ .

**[0050]** Eine vierte Gruppe von Verbindungen schließt bezüglich der Gruppe "A" in Formel I jene der Formel IIe ein, worin:  
R<sup>7</sup> Wasserstoff, Oxo, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl ist; und  
X = CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> oder S ist.

**[0051]** Eine andere Gruppe von Verbindungen schließt bezüglich der Gruppe "A" in Formel I jene der Formel IIh ein, worin:  
a = 0 und b = 1 oder 2.

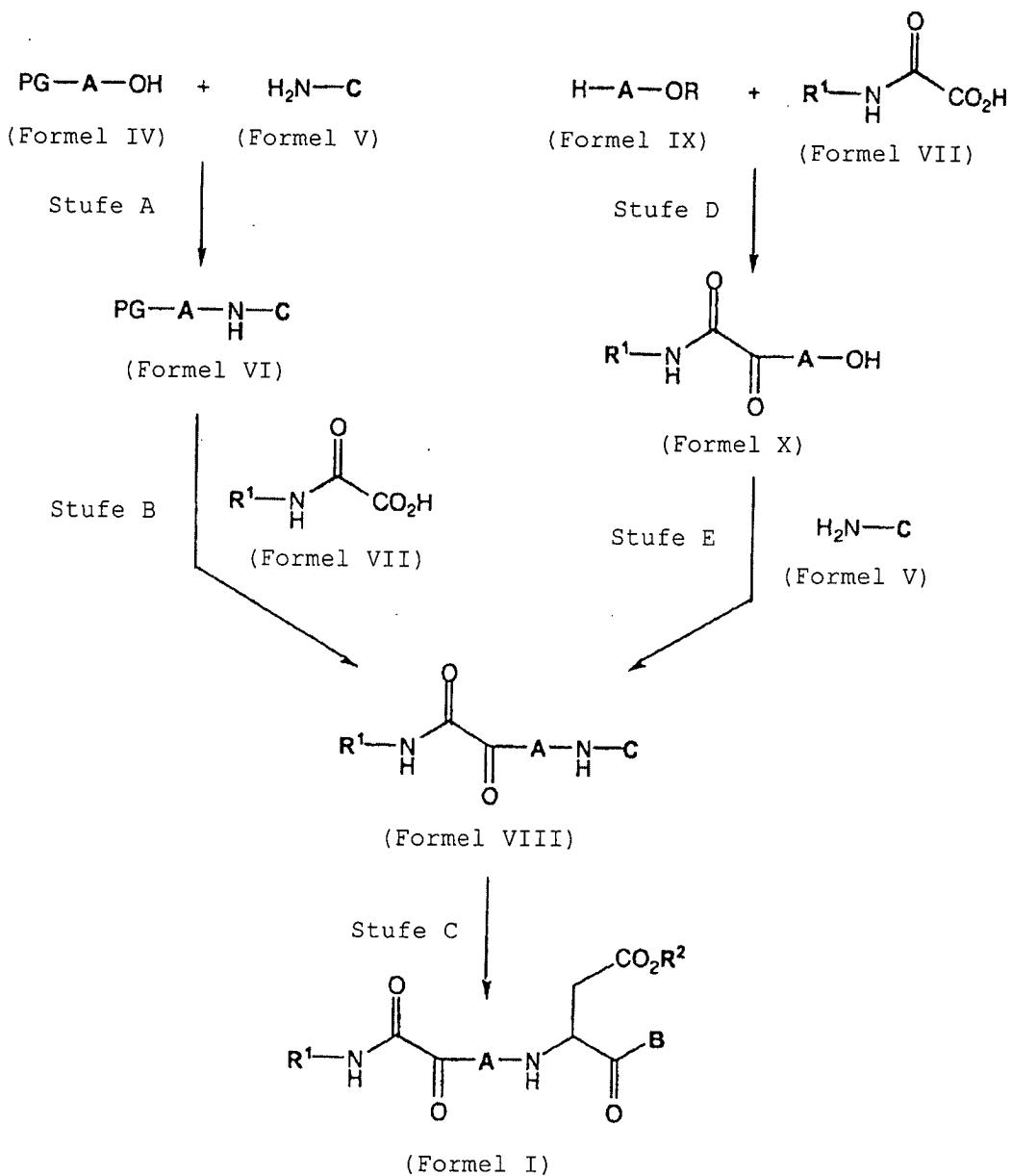
**[0052]** Verbindungen dieser Erfindung schließen bezüglich der Gruppe "B" in Formel I jene ein, worin:  
B Wasserstoff, 2-Benzoxazolyl, substituiertes 2-Oxazolyl, CH<sub>2</sub>ZR<sup>15</sup>, CH<sub>2</sub>OCO(Aryl) oder CH<sub>2</sub>OPO(R<sup>16</sup>)R<sup>17</sup> ist, wobei Z ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom ist;  
R<sup>15</sup> Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, Heteroaryl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(Heteroaryl) ist;  
R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl oder (Cycloalkyl)alkyl sind.

**[0053]** Eine andere Gruppe von Verbindungen schließt bezüglich der Gruppe "B" in Formel I jene der Formeln IIIa-c ein, worin:  
V<sup>1</sup> O oder NR<sup>23</sup> ist;  
Y<sup>2</sup> CH<sub>2</sub>, O oder NR<sup>23</sup> ist;  
R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder Phenyl sind oder R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> zusammengenommen -(CH=CH)<sub>2</sub>- sind;  
R<sup>20</sup> Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl) ist;  
R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> und R<sup>23</sup> unabhängig Wasserstoff oder Alkyl sind.

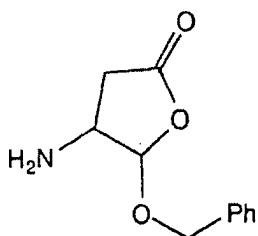
**[0054]** Die Verbindungen der Formel I können unter Verwendung konventioneller Techniken, wie unten diskutiert, synthetisiert werden. Vorteilhafterweise werden diese Verbindungen in geeigneter Weise aus leicht verfügbaren Ausgangsmaterialien synthetisiert.

**[0055]** Ein Syntheseweg zum Synthetisieren der vorliegenden Verbindungen ist in dem folgenden Schema 1 dargelegt:

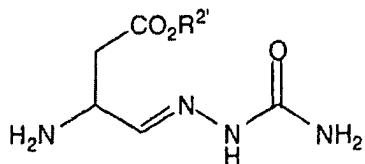
## SCHEMA 1



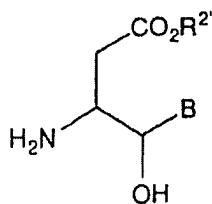
**[0056]** In dem obigen Schema 1 ist Formel (V), d.h.  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}$ , ein modifizierter Asparaginsäurerest der Formeln Va bis Vd:



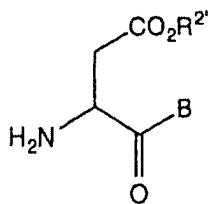
Formel Va;



Formel Vb;



Formel Vc; oder



Formel Vd.

**[0057]** In dem obigen Schema 1 steht "PG" für eine Amino-Schutzgruppe und "A" steht für eine natürliche oder nicht-natürliche Aminosäure der Formel IIa bis IIIi, wie oben diskutiert. In Formel Vb bis Vd ist  $R^2$  eine Carboxyl-Schutzgruppe, wie in der Definition von  $R^2$  in Formel I beschrieben, mit der Ausnahme, dass  $R^2$  kein Wasserstoffatom sein kann.

**[0058]** Die modifizierten Asparaginsäuren der Formeln Va-d können durch Verfahren hergestellt werden, die im Fachgebiet gut bekannt sind. Siehe z.B. Europäische Patentanmeldung 0 519 748; PCT-Patentanmeldung Nr. PCT/EP 92/02472; PCT-Patentanmeldung Nr. PCT/US 91/06595; PCT-Patentanmeldung Nr. PCT/US 91/02339; Europäische Patentanmeldung Nr. 0 623 592; PCT-Patentanmeldung ("World Patent Application") Nr. WO 93/09135; PCT-Patentanmeldung Nr. PCT/US 94/08868; Europäische Patentanmeldung Nr. 0 623 606; Europäische Patentanmeldung Nr. 0 618 223; Europäische Patentanmeldung Nr. 0 533 226; Europäische Patentanmeldung Nr. 0 528 487; Europäische Patentanmeldung Nr. 0 618 233; PCT-Patentanmeldung Nr. PCT/EP 92/02472; PCT-Patentanmeldung ("World Patent Application") Nr. WO 93/09135; PCT-Patentanmeldung Nr. PCT/US 93/03589; und PCT-Patentanmeldung Nr. PCT/US 93/00481.

**[0059]** Die Kupplungsreaktionen, die unter Stufe A durchgeführt werden, werden in Gegenwart eines Standard-Peptidkupplungsmittels durchgeführt, wie der Kombination der Kombination von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT), sowie dem BOP (Benzotriazolyloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat)-Reagenz, py-BOP (Benzotriazolyloxytris(N-pyrolidinyl)phosphoniumhexafluorophosphat)-, HBTU (O-Benzotriazolytetramethylisouroniumhexafluorophosphat)- und EEDQ (1-Ethyoxy carbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin)-Reagenzien, der Kombination von 1-Ethyl(3,3'-dimethyl-1'-aminopropyl)carbodiimid (EDAC) und HOBT, und dergleichen, wie in J. Jones, "Amino Acid and Peptide Synthesis," Steven G. Davis, Hrsg., Oxford University Press, Oxford, S. 25-41 (1992); M. Bodanzky, "Principles of Peptide Synthesis," Hafner et al., Hrsg., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 9-52 und S. 202-251 (1984); M. Bodanzky, "Peptide Chemistry, A Practical Textbook," Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 55-73 und S. 129-180; und Stewart und Young, "Solid Peptide Synthesis," Pierce Chemical Company, (1984) diskutiert. Die Amino-Schutzgruppe wird dann entfernt und das resultierende Amin wird an die (N-substituierte) Oxamsäure der Formel VII (Stufe B) gekuppelt. Wiederum verwendet diese Kupplungsreaktion die Standard-Peptidkupplungsreaktionen, die oben erwähnt sind.

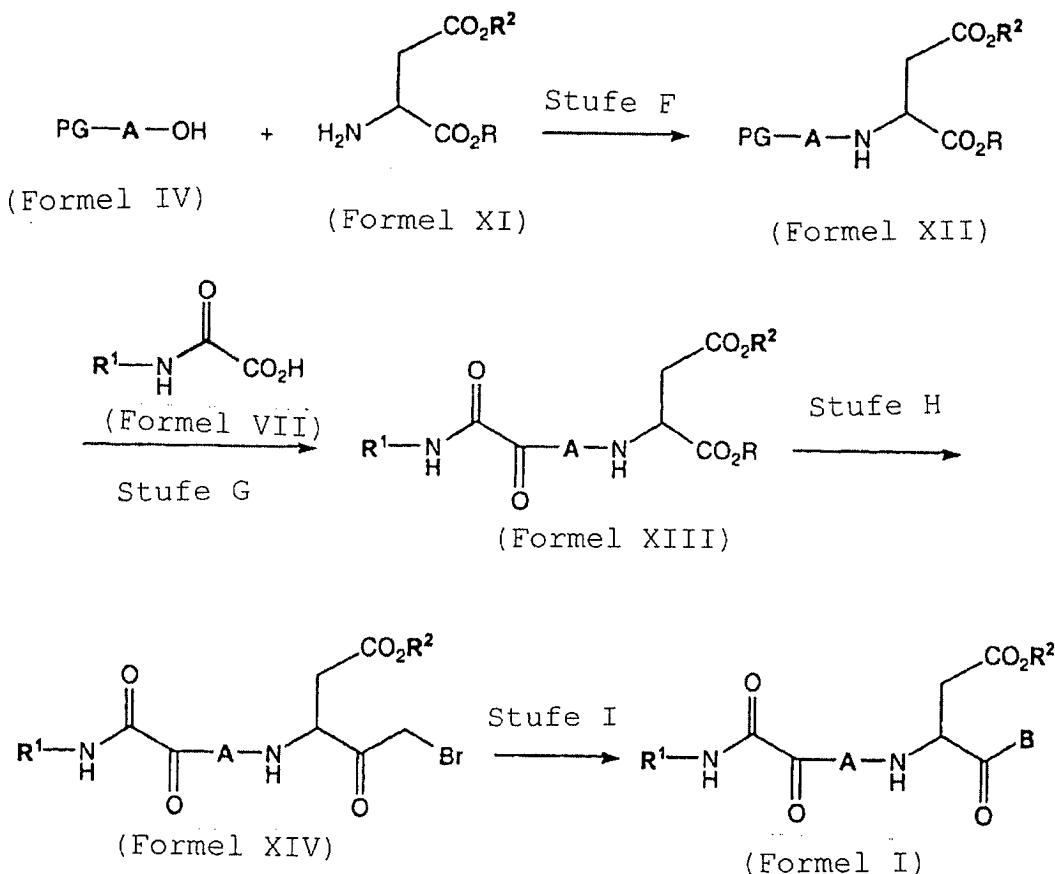
**[0060]** Alternativ kann die (N-substituierte) Oxamsäure der Formel VII an den Aminoester der Formel IX (Stufe D) gekuppelt werden. Diese Kupplungsreaktion verwendet erneut die Standard-Peptidkupplungsreaktionen, die oben erwähnt sind. In Formel IX ist die Gruppe R eine Carboxyl-Schutzgruppe, wie Methyl, Allyl, Benzyl oder tert.-Butyl. Nach dem Entfernen der Carboxyl-Schutzgruppe unter Standardbedingungen, die im Fachgebiet gut bekannt sind, wird die resultierende Carbonsäure an das Amin V unter Verwendung der Standard-Peptidkupplungsverfahren, die oben beschrieben sind, gekuppelt (Stufe E).

**[0061]** In dem Fall, in dem die Kupplungsreaktion, dargestellt durch entweder Stufe A oder Stufe E, mit dem Aminoalkohol der Formel Vc durchgeführt wurde, muss die Alkoholgruppierung vor der Entfernung der Schutz-

gruppen zu der entsprechenden Carbonylverbindung oxidiert werden. Bevorzugte Verfahren für die Oxidationsreaktion schließen die Swern-Oxidation (Oxalylchlorid-Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , gefolgt von Triethylamin) und die Dess-Martin-Oxidation (Dess-Martin-Periodinan, t-Butanol und Methylenchlorid) ein. Die Schutzgruppen, die in den Substrukturen der Formeln Va-d und in A enthalten sind, werden durch Verfahren entfernt, die im Fachgebiet gut bekannt sind. Diese Reaktionen und die Entfernung einiger oder aller Schutzgruppen sind in Stufe C im obigen Schema 1 eingeschlossen.

**[0062]** Ein alternativer Syntheseweg zum Synthetisieren der vorliegenden Verbindungen ist im folgenden Schema 2 dargelegt:

SCHEMA 2



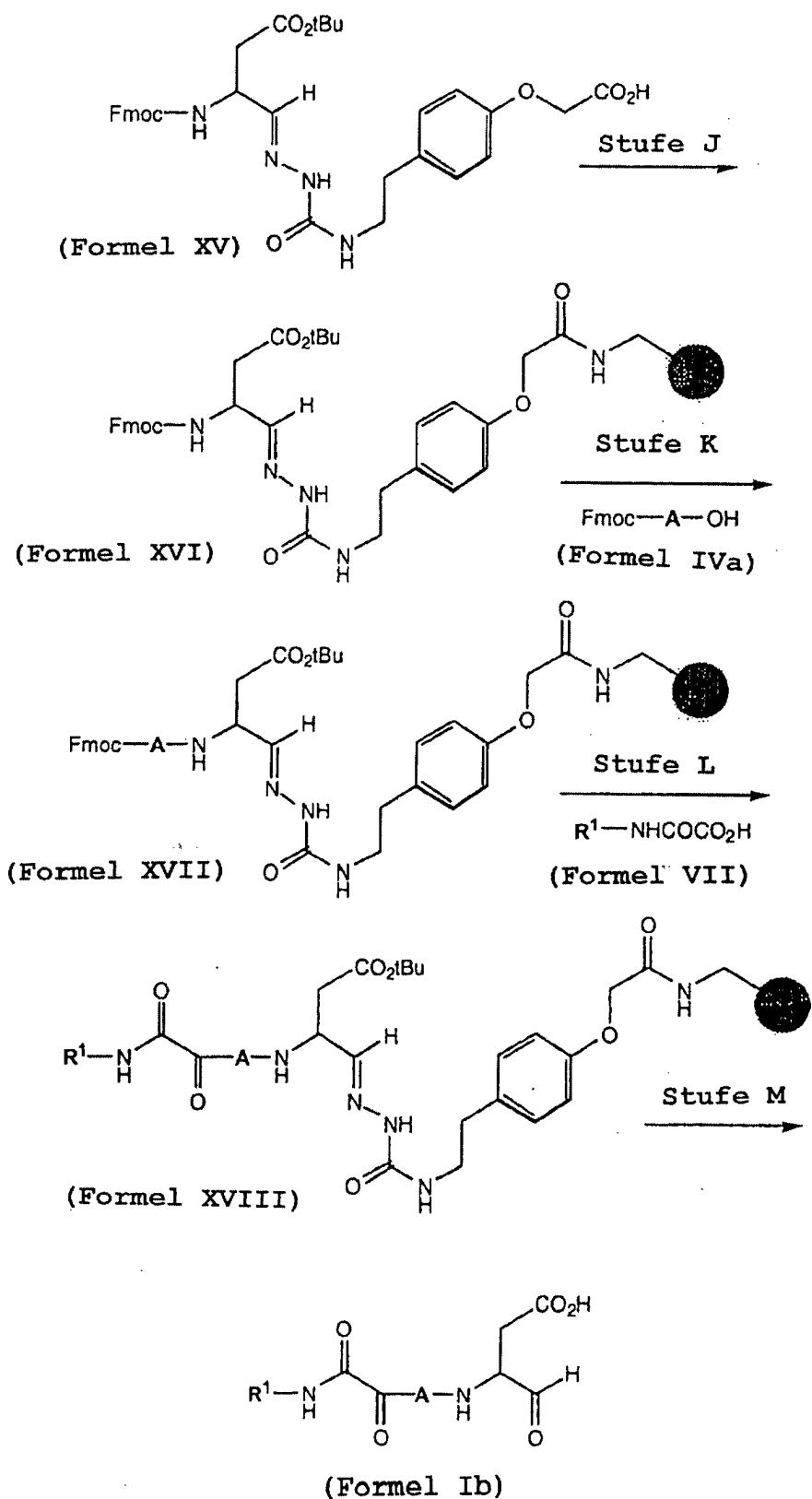
**[0063]** Im obigen Schema 2 steht "PG" für eine Amino-Schutzgruppe und "A" steht für eine natürliche oder nicht-natürliche Aminosäure der Formeln Ila bis Iii, wie oben diskutiert. Die Gruppe R ist eine Carboxyl-Schutzgruppe, wie Trimethylsilyl, Methyl, Allyl, Benzyl oder tert.-Butyl.

**[0064]** Die unter Stufe F und Stufe G ausgeführten Kupplungsreaktionen werden in Gegenwart eines Standard-Peptidkupplungsmittels, wie oben diskutiert, durchgeführt. In Stufe G muss die Amino-Schutzgruppe vor dem Kupplungsschritt entfernt werden. In Stufe H wird die  $\alpha$ -Carboxy-Schutzgruppe R der Verbindung der Formel XIII selektiv entfernt und die resultierende Monocarbonsäure nacheinander mit Diazomethan und Bromwasserstoffsäure unter Erhalt des  $\alpha$ -Bromketons der Formel XIV behandelt.

**[0065]** In Stufe I wird das Bromketon der Formel XIV entweder mit  $\text{R}^{15}\text{Z}-\text{H}$ , (Aryl)-CO<sub>2</sub>H, (Heteroaryl)-CO<sub>2</sub>H oder  $\text{R}^{16}(\text{R}^{17})\text{PO}_2\text{H}$  in Gegenwart einer anorganischen Base, wie Kaliumcarbonat oder Kaliumfluorid, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, unter Erhalt der entsprechenden Verbindung der Formel I, in der  $\text{BCH}_2\text{ZR}^{15}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCO}(\text{Aryl})$ ,  $\text{CH}_2\text{OCO}(\text{Heteroaryl})$  bzw.  $\text{CH}_2\text{OPO}(\text{R}^{16})\text{R}^{17}$  ist, behandelt. Verbindungen der Formel I, in denen B ein Fragment der bzw. von Formel III ist, können ebenfalls in einer ähnlichen Weise hergestellt werden. Die Schutzgruppen, enthalten in den Substrukturen von Formel XI und A, werden durch Verfahren entfernt, die im Fachgebiet gut bekannt sind. Diese Reaktionen und die Entfernung einiger oder aller Schutzgruppen sind in Stufe I im obigen Schema 2 enthalten.

[0066] Ein alternatives Verfahren für die Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung der Formel I, in denen sowohl R<sup>2</sup> als auch B Wasserstoff (d.h. Formel Ib) sind, ist unten in Schema 3 dargelegt:

SCHEMA 3



[0067] In Schema 3 ist Fmoc die Amino-Schutzgruppe 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, und der ausgefüllte Kreis, der mit "PS" gekennzeichnet ist, stellt Polystyrolharz dar.

[0068] Die Kupplung der Säure der Formel XV an ein primäres Amin auf einem festen Träger, vorzugsweise

Aminomethylpolystyrol, wird unter Verwendung von Standard-Peptidkupplungsmitteln, vorzugsweise unter Verwendung von Benzotriazolyloxytris(N-pyrrolidinyl)phosphoniumhexafluorophosphat (pyBOP), in einem internen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, durchgeführt (Stufe J). Nach der Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe von XVI durch Behandlung mit Pyrrolidin-Dimethylformamid wird das resultierende Amin an die Fmoc-Aminosäure der Formel IVa unter Verwendung von Standard-Peptidkupplungsbedingungen, wie oben diskutiert, gekuppelt (Stufe K).

**[0069]** In Stufe L wird die Fmoc-Schutzgruppe der Verbindung der Formel XVII durch Behandlung mit Pyrrolidin-Dimethylformamid wieder entfernt, und das resultierende Amin an die (N-substituierte) Oxamsäure der Formel VII erneut unter Verwendung von Standard-Peptidkupplungsbedingungen, wie oben diskutiert, gekuppelt. Der tert.-Butylester der Verbindung der Formel XVIII wird durch Behandlung mit Trifluoressigsäure-Methylenchlorid in Gegenwart eines Abfangmittels ("trapping agent"), wie Anisol, entfernt und die resultierende Säure wird durch Behandlung mit 37 % wässrigem Formaldehyd/Essigsäure/Tetrahydrofuran/Trifluoressigsäure, vorzugsweise in einem Verhältnis von 1/1/5/0,025, unter Erhalt des Aspartylaldehyds der Formel Ib (Stufe M) von dem festen Träger abgespalten.

**[0070]** Pharmazeutische Mittel dieser Erfindung umfassen jede beliebige der Verbindungen der vorliegenden Erfindung und pharmazeutisch verträgliche Salze davon mit einem beliebigen pharmazeutisch verträglichen Träger, Adjuvans oder Vehikel (hierin nachstehend kollektiv als "pharmazeutisch verträgliche Träger" bezeichnet). Pharmazeutisch verträgliche Träger, Adjuvanzien und Vehikel, die in den pharmazeutischen Mitteln dieser Erfindung verwendet werden können, schließen, ohne Einschränkung darauf, Ionenaustauscher ("Ion exchange"), Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, Serumproteine, wie Humanserumalbumin, Puffersubstanzen, wie die verschiedenen Phosphate, Glycin, Sorbinsäure, Kaliumsorbit, partielles Glycerid-Gemische pflanzlicher gesättigter Fettsäuren; Wasser, Salze oder Elektrolyte, wie Protaminsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Natriumchlorid und Zinksalze, kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumtrisilikat, Polyvinylpyrrolidon, Substanzen auf Cellulosebasis, Polyethylenglykol, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyarylate, Wachse, Polyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere, Polyethylenglykol und Wollfett und der gleichen ein.

**[0071]** Die pharmazeutischen Mittel dieser Erfindung können oral, parenteral, mittels Inhalationsspray, topisch, rektal, nasal, bukkal, vaginal oder mittels eines implantierten Reservoirs verabreicht werden. Die orale und die parenterale Verabreichung sind bevorzugt. Der Begriff "parenteral", wie hierin verwendet, schließt subkutane, intrakutane, intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre, intrasynoviale, intrasternale, intrathekale, innerhalb einer Verletzung liegende und intrakraniale Injektion oder Infusionstechniken ein.

**[0072]** Die pharmazeutischen Mittel können in Form einer sterilen injizierbaren Zubereitung vorliegen, z.B. als sterile injizierbare wässrige oder ölige Suspension. Diese Suspension kann gemäß Techniken formuliert sein, die im Fachgebiet bekannt sind, unter Verwendung geeigneter Dispergier- oder Benetzungsmittel (wie z.B. Tween 80) und unter Verwendung von Suspendiermitteln. Die sterile injizierbare Zubereitung kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichttoxischen parenteral verträglichen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, z.B. als Lösung in 1,3-Butandiol. Unter den verträglichen Vehikeln und Lösungsmitteln, die eingesetzt werden können, sind Mannit, Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden sterile, fette Öle herkömmlicherweise als Lösungsmittel oder Suspendiermedium eingesetzt. Zu diesem Zweck kann jedes milde fette Öl eingesetzt werden, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride. Fettsäuren, wie Ölsäure, und ihre Glyceridderivate sind bei der Herstellung von Injektionslösungen zweckmäßig, da sie natürliche pharmazeutisch verträgliche Öle sind, wie Olivenöl oder Rizinusöl, insbesondere in ihren polyoxyethylierten Versionen. Diese Öllösungen oder -suspensionen können als Verdünnungsmittel oder Dispergiermittel auch einen langkettigen Alkohol enthalten.

**[0073]** Die pharmazeutischen Mittel dieser Erfindung können oral in einer beliebigen oral verträglichen Dosierungsform einschließlich, aber ohne Einschränkung darauf, Kapseln, Tabletten und wässriger Suspensionen und Lösungen oral verabreicht werden. Im Fall von Tabletten für orale Verwendung schließen Träger, die herkömmlich verwendet werden, Lactose und Getreide- bzw. Maisstärke ein. Schmier- bzw. Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, werden ebenfalls typischerweise hinzugefügt. Für eine orale Verabreichung in Kapselform zweckmäßige Verdünnungsmittel schließen Lactose und getrocknete Getreide- bzw. Maisstärke ein. Wenn wässrige Suspensionen oral verabreicht werden, wird der aktive Inhaltsstoff mit Emulgier- und Suspendiermitteln kombiniert. Falls gewünscht, können bestimmte Süßungs- und/oder Aroma-gebende und/oder Färbemittel hinzugefügt werden.

**[0074]** Die pharmazeutischen Mittel dieser Erfindung können auch in Form von Suppositorien zur rektalen

Verabreichung verabreicht werden. Diese Mittel bzw. Zusammensetzungen können durch Mischen einer Verbindung dieser Erfindung mit einem geeigneten nicht-reizenden Excipients hergestellt werden, welches bei Raumtemperatur fest ist, aber bei Rektaltemperatur flüssig. Solche Materialien schließen ohne Einschränkung darauf Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglykole ein.

**[0075]** Eine topische Verabreichung der pharmazeutischen Mittel dieser Erfindung ist insbesondere zweckmäßig, wenn die gewünschte Behandlung Flächen oder Organe involviert, die einer topischen Applikation leicht zugänglich sind. Für eine topische Applikation an der Haut sollte das pharmazeutische Mittel mit einer geeigneten Salbe formuliert sein, enthaltend die aktiven Komponenten, suspendiert oder gelöst in einem Träger. Träger für eine topische Verabreichung der Verbindungen dieser Erfindung schließen, ohne Einschränkung darauf, medizinisches Öl, flüssiges Mineralöl, weißes Mineralöl ("white petroleum"), Propylenglykol, Polyoxyethylen, Polyoxypropylene-Verbindung, Emulgierwachs und Wasser ein. Alternativ kann das pharmazeutische Mittel mit einer geeigneten Lotion oder Creme formuliert werden, enthaltend die aktive Verbindung, suspendiert oder gelöst in einem Träger. Geeignete Träger schließen ohne Einschränkung darauf medizinisches Öl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylesterwachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser ein. Die pharmazeutischen Mittel dieser Erfindung können auch topisch mittels einer Rektal-Suppositoriumsformulierung oder in einer geeigneten Klistierformulierung im unteren Intestinaltrakt appliziert werden. Topisch applizierte transdermale Pflaster sind ebenfalls in dieser Erfindung eingeschlossen.

**[0076]** Die pharmazeutischen Mittel dieser Erfindung können mittels nasalem Aerosol oder Inhalation verabreicht werden. Solche Mittel bzw. Zusammensetzungen werden gemäß Techniken hergestellt, die im Fachgebiet der pharmazeutischen Formulierung gut bekannt sind, und sie können als Lösungen in Salzlösung, unter Einsatz von Benzylalkohol oder anderen geeigneten Konservierungsmitteln, Absorptionsförderern, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen, von Fluorkohlenwasserstoffen und/oder anderen solubilisierenden oder Dispergiermitteln, die im Fachgebiet bekannt sind, hergestellt werden.

**[0077]** Die Verbindungen dieser Erfindung können in Kombination mit entweder konventionellen antiinflammatorischen Mitteln oder mit Matrix-Metalloprotease-Inhibitoren, Lipoxygenase-Inhibitoren und Antagonisten von Cytokinen außer IL-1 $\beta$  verwendet werden.

**[0078]** Die Verbindungen dieser Erfindung können auch in Kombination mit Immunomodulatoren (z.B. Bropirimin, Anti-Human- $\alpha$ -Interteron-Antikörper, IL-2, GM-CSF, Methioninenkephalin, Interteron- $\alpha$ , Diethyldithiocarbamat, Tumornekrosefaktor, Naltrexone und rEPO) oder mit Prostaglandinen verabreicht werden, um IL-1-vermittelte Krankheitssymptome, wie Entzündung, zu verhindern oder zu bekämpfen.

**[0079]** Wenn die Verbindungen dieser Erfindung in Kombinationstherapien mit anderen Mitteln verabreicht werden, können sie nacheinander oder gleichzeitig an den Patienten verabreicht werden. Alternativ können pharmazeutische Mittel gemäß dieser Erfindung aus einer Kombination einer Verbindung der Formel I und anderer oben genannter therapeutischer oder prophylaktischer Mittel bestehen.

**[0080]** Die Krankheitszustände, die durch die vorliegenden pharmazeutischen Mittel behandelt oder verhindert werden können, schließen, ohne Einschränkung darauf, inflammatorische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und neurodegenerative Erkrankungen und das Inhibieren unerwünschter Apoptose ein, die bei ischämischen Verletzungen involviert ist, wie ischämische Verletzung des Herzens (z.B. Myokardinfarkt), des Hirns (z.B. Schlaganfall) und der Niere (z.B. ischämische Nierenerkrankung). Als eine Folge ihrer Fähigkeit, die Apoptose zu inhibieren, sind die vorliegenden pharmazeutischen Mittel auch zur Repopulation hämatopoetischer Zellen bei einem Patienten nach der Chemotherapie zweckmäßig. Verfahren zur Verabreichung einer wirksamen Menge der oben beschriebenen pharmazeutischen Mittel an Säuger, hierin auch als Patienten bezeichnet, die einer solchen Behandlung bedürfen (d.h., jene, die an inflammatorischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen leiden und zur Repopulation hämatopoetischer Zellen bei Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen haben), sind ein anderer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung. Als eine weitere Folge ihrer Fähigkeit, die Apoptose zu inhibieren, können die vorliegenden pharmazeutischen Mittel schließlich in einem Verfahren verwendet werden, um die Lebensfähigkeit von Organen, die in Transplantationen verwendet werden sollen, zu verlängern.

**[0081]** Inflammatorische Erkrankungen, die behandelt oder verhindert werden können, schließen z.B. septischen Schock, Septikämie und Schocklunge ("adult respiratory distress syndrome") ein. Ziel-Autoimmunerkrankungen schließen z.B. rheumatoide Arthritis, systemischen Lupus erythematosus, Skleroderma, chronische Thyreoiditis, Basedowsche Krankheit ("Graves' disease"), Autoimmungastritis, insulinpflichtigen Diabetes mellitus, Autoagglutinationsanämie bzw. autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmunneutropenie, -thrombo-

zytopenie, chronisch aktive Hepatitis, Myasthenia gravis und Multiple Sklerose ein. Neurodegenerative Zielerkrankungen schließen z.B. amyotrophe Lateralsklerose, Alzheimersche Krankheit, Parkinsonsche Krankheit und primäre Lateralsklerose ein. Die pharmazeutischen Mittel dieser Erfindung können auch verwendet werden, um die Wundheilung zu fördern. Zielerkrankungen, die mit schädlicher Apoptose assoziiert sind, in anderen Worten jene, die mit einer ischämischen Verletzung assoziiert sind, schließen Myokardinfarkt, Schlaganfall und ischämische Nierenerkrankung ein. Die pharmazeutischen Mittel dieser Erfindung können auch verwendet werden, um Infektionserkrankungen zu behandeln, insbesondere jene, die mit Viruserkrankungen einhergehen.

**[0082]** Der Begriff "wirksame Menge" bezieht sich auf Dosierungslevel der Größenordnung von etwa 0,05 mg bis zu etwa 140 mg pro kg Körpergewicht pro Tag zur Verwendung in der Behandlung der oben angegebenen Zustände (typischerweise etwa 2,5 mg bis etwa 7 g pro Patient pro Tag). Zum Beispiel kann eine Entzündung wirksam durch die Verabreichung von etwa 0,01 bis 50 mg der Verbindung pro kg Körpergewicht pro Tag (etwa 0,5 mg bis etwa 3,5 g pro Patient pro Tag) behandelt werden.

**[0083]** Die Menge der Verbindungen der Formel I, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden können, um eine Einzeldosierungsform zu produzieren, wird in Abhängigkeit von dem behandelten Wirt und dem speziellen Verabreichungsmodus variieren. Zum Beispiel kann eine Formulierung, die für die orale Verabreichung bei Menschen vorgesehen ist, von 0,5 mg bis 5 g einer Verbindung der Formel I, kombiniert mit einer geeigneten und zweckmäßigen Menge eines pharmazeutisch verträglichen Trägers, der von etwa 5 bis etwa 95 % der Gesamtzusammensetzung variieren kann, enthalten. Dosierungseinheits-Formen ("dosage unit forms") werden allgemein von etwa 1 mg bis etwa 500 mg einer aktiven Verbindung der Formel I enthalten.

**[0084]** Es wird jedoch verstanden werden, dass die spezifische "wirksame Menge" für jeden speziellen Patienten von einer Vielzahl von Faktoren, einschließlich der Aktivität bzw. Wirksamkeit der speziellen eingesetzten Verbindung, dem Alter, Körpergewicht, allgemeinen -Gesundheitszustand, Geschlecht, Diät bzw. Ernährung, Verabreichungszeit bzw. -zeitraum, Verabreichungsweg, Einsatzgeschwindigkeit, Wirkstoffkombination und der Schwere der speziellen Krankheit, die einer Prävention oder Therapie unterzogen wird, abhängen wird.

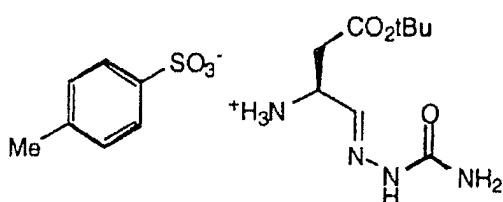
**[0085]** Obwohl sich diese Erfindung auf die Verwendung der hierin offenbarten Verbindungen zur Prävention und Behandlung von IL-1-vermittelten Erkrankungen konzentriert, können die Verbindungen dieser Erfindung auch als inhibierende Mittel für andere Cysteinproteasen verwendet werden.

**[0086]** Die Verbindungen dieser Erfindung sind auch nützlich als kommerzielle Reagenzien, welche wirksam an die ICE/ced-3-Familie von Cysteinprotease oder andere Cysteinproteasen binden. Als kommerzielle Reagenzien können die Verbindungen dieser Erfindung und ihre Derivate verwendet werden, um die Proteolyse eines Zielpeptids zu blockieren, oder sie können derivatisiert sein, um an ein stabiles Harz als gebundenes Substrat für Affinitätschromatographieanwendungen zu binden. Diese und andere Verwendungen, welche kommerzielle Cysteinprotease-Inhibitoren kennzeichnen, werden für den Fachmann mit gewöhnlichem Kenntnisstand in dem Fachgebiet offensichtlich sein.

**[0087]** Damit diese Erfindung vollständiger verstanden wird, sind die folgenden Beispiele dargelegt.

**[0088]** In den folgenden Beispielen wurden Protonen-NMR-Spektren bei 300 MHz erhalten; chemische Verschiebungen sind Tieffeld-verschoben ("downfield") vom internen Tetramethylsilan angegeben.

#### Herstellung 1



Herstellung von (3S)-Amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone, p-Toluolsulfonat-Salz

Teil A: N-(Benzylloxycarbonyl)-L-(N'-methyl-N'-methoxy)asparaginsäureamid ("aspartamid")- $\beta$ -(tert.-butyl)ester

**[0089]** Zu einer Lösung von N-(Benzylloxycarbonyl)-L-asparaginsäure- $\beta$ -(tert.-butyl)ester (14,65 g, 45,3 mmol, Bachem) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) bei 0°C (Eisbad) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (7,29 g, 47,6 mmol, Aldrich), gefolgt von 1-Ethyl-3-(3',3'-dimethyl-1'-aminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (9,55 g, 49,8 mmol, Sigma), hinzugefügt. Nach 15-minütigem Rühren bei 0°C wurden N,O-Di-methylhydroxylamin-Hydrochlorid (5,10 g, 52,3 mmol, Aldrich) und N-Methylmorpholin (5,8 ml, 53 mmol, Aldrich) hinzugefügt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur über 3 Stunden erwärmen gelassen, dann 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde unter Vakuum konzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und 5 %  $\text{KHSO}_4$  (jeweils 200 ml) verteilt. Die organische Phase wurde abwechselnd mit 5 %  $\text{KHSO}_4$ -, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Das Öl wurde aus Hexan unter Erhalt des Titelprodukts (16,10 g, 97 % Ausbeute) als flockiger weißer kristalliner Feststoff kristallisiert. DC (Ethylacetat), einzelner Spot (UV und PMA):  $R_f = 0,37$ .

**[0090]** Eine der obigen vergleichbare Vorgehensweise, ausgehend von 29,3 g N-(Benzylloxycarbonyl)-L-asparaginsäure- $\beta$ -(tert.-butyl)ester (2-fache maßstäbliche Vergrößerung), ergab 31,18 g (94 % Ausbeute) des Titelprodukts.

Teil B: (3S)-(Benzylloxycarbonyl)amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone

**[0091]** Zu einer Lösung von N-(Benzylloxycarbonyl)-L-(N'-methyl-N'-methoxy)asparaginsäureamid- $\beta$ -(tert.-butyl)ester (15,50 g, 42,3 mmol) in wasserfreiem Ether (400 ml) bei 0°C (Eisbad) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde tropfenweise eine 1,0 M Lösung von  $\text{LiAlH}_4$  in Ether (22,0 ml, 22,0 mmol, Aldrich) mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, dass die Temperatur der Reaktionslösung zwischen 0 und 5°C gehalten wurde (Zugabezeit 15 bis 20 min). Nachdem die Zugabe des Lithiumaluminiumhydrid-Reagenzes vollständig war, wurde das Gemisch bei 0 bis 5°C 1 Stunde lang gerührt, dann durch tropfenweise Zugabe von 0,3 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung (100 ml) gequencht. Das resultierende Gemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt, wobei ausreichend 5 %  $\text{KHSO}_4$ -Lösung (75 ml) hinzugefügt wurde, um die Feststoffe zu lösen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die vereinigten wässrigen Waschlösungen wurden mit Ether (100 ml) rückextrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und in *vacuo* unter minimalem Erwärmen konzentriert. DC (Ethylacetat): streifiger Spot (UV und PMA)  $R_f = 0,48$ . DC (Methanol/Methylenchlorid, 1:9) Hauptspot (UV und PMA):  $R_f = 0,75$ .

**[0092]** Der Rohaldehyd wurde sofort in wässrigem Ethanol (45 ml Wasser/105 ml Alkohol) aufgenommen, in ein Wasserbad eingebracht und mit Natriumacetat (3,82 g, 46,6 mmol) und Semicarbazid-Hydrochlorid (5,20 g, 46,6 mmol, Aldrich) behandelt. Das Gemisch wurde bei 0°C (Eisbad) unter einer Stickstoffatmosphäre 3 Stunden lang gerührt, auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht (16 Stunden) gerührt. Der Hauptteil des Ethanol wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser (jeweils 100 ml) verteilt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 5 %  $\text{KHSO}_4$ -, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt dieser Reaktion wurde mit denjenigen zweier vergleichbarer Vorgehensweisen, ausgehend von 15,40 g und 4,625 g N-(Benzylloxycarbonyl)-L-(N'-methyl-N'-methoxy)asparaginsäureamid- $\beta$ -(tert.-butylester) (insgesamt: 35,525 g, 97 mmol), vereinigt, und diese vereinigten Produkte wurden mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit Aceton/Methylenchlorid (3:7), dann Methanol-Aceton-Methylenchlorid (0,5:3:7) unter Erhalt des reinen Titelprodukts (27,73 g, 78,5 %) als farbloser Schaum gereinigt. DC (MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:9): einzelner Spot (UV und PMA),  $R_f = 0,51$ .

Teil C: (3S)-Amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone, p-Toluolsulfonat-Salz

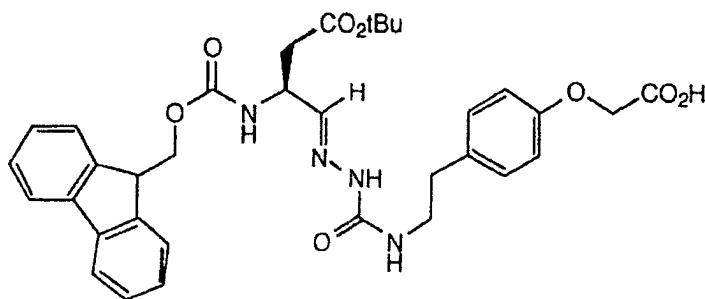
**[0093]** Zu einer Lösung von (3S)-(Benzylloxycarbonyl)amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone (13,84 g, 38,0 mmol) in absolutem Ethanol (250 ml) wurde 10 % Pd/C (1,50 g, Aldrich) hinzugefügt und das resultierende Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) gerührt, bis eine DC (Methanol/Methylenchlorid, 1:9) einen vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials (60 Minuten) anzeigen. Anmerkung: Es ist wichtig, dieser Reaktion genau zu folgen, da es zu einer Überreduktion des Produkts kommen kann. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und zu einem Öl eingedampft. Das Öl wurde mit Methylenchlorid (2 × 75 ml) behandelt ("chased"), dann mit Methylenchlorid/Toluol (1:1, 75 ml) unter Erhalt des Rohamins als weißer kristalliner Feststoff. DC (EtOAc-Pyridin-AcOH- $\text{H}_2\text{O}$ ; 60:20:5:10): einzelner Spot (UV und PMA),  $R_f = 0,24$ . Anmerkung: In diesem DC-System wird sich jedes überreduzierte Produkt unmittelbar unter dem gewünschten

Produkt zeigen, Rf = 0,18 (nur PMA).

**[0094]** Das Rohamin wurde in CH<sub>3</sub>CN (60 ml) aufgenommen und mit einer Lösung von p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (7,22 g, 38,0 mmol) in Acetonitril (60 ml) behandelt. Das kristalline Präzipitat wurde gesammelt, mit Acetonitril und Ether gewaschen und unter Erhalt der Titelverbindung (13,95 g, 92 % Ausbeute) als weißer, kristalliner Feststoff luftgetrocknet.

**[0095]** Die optische Reinheit dieses Materials wurde durch Umwandlung in das entsprechende Mosher-Amid [1,05 Äquiv. (R)-(-)-α-Methoxy-α-(trifluormethyl)phenylacetylchlorid, 2,1 Äquivalente i-Pr<sub>2</sub>NEt in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Raumtemperatur, 30 Minuten] geprüft. Das gewünschte Produkt hat ein Duplett bei 7,13 ppm (1H, d, J = 2,4 Hz, CH=N), während das entsprechende Signal für sein Diastereomer bei 7,07 ppm liegt. Die optische Reinheit der Titelverbindung, welche aus der obigen Vorgehensweise erhalten wurde, ist typischerweise >95:5.

### Herstellung 2



Herstellung von (3S)-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazonyl-4-12'-(4-ethylphenoxyessigsäure)]

#### Teil A: 4-[2'-(N-t-Butoxycarbonyl)aminoethyl]phenoxyessigsäuremethylester

**[0096]** Zu einer Suspension von 4-Hydroxyphenethylamin (7,00 g, 51,1 mmol, Aldrich) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Di-tert.-butyldicarbonat (11,0 g, 50,5 mmol) hinzugefügt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die resultierende klare Lösung mit Methylbromacetat (7,5 ml, 79 mmol) und Cäsiumcarbonat (17,5 g, 53,7 mmol) behandelt. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur zeigte eine DC (Et<sub>2</sub>O-Toluol; 2:8) etwas verbliebenes nicht-alkyliertes Material (Rf = 0,43), und eine zweite Portion Methylbromacetat (2,0 ml, 21 mmol) und Cäsiumcarbonat (4,5 g, 14 mmol) wurden hinzugefügt. Nach Rühren für weitere 24 Stunden wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser (jeweils 250 ml) verteilt, die organischen Phasen wurden sukzessive mit Wasser (3X), 5 % Kaliumhydrogensulfat- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Verreiben des Rückstands mit Hexan ergab 15,87 g eines gelbbraunen Feststoffs. Die Filtration des Rohprodukts durch ein Silicagelkissen, Eluieren mit EtOAc-Hexan (2:8) und Kristallisation aus Hexan ergeben die Titelverbindung (14,75, 93 %) als weißen körnigen, kristallinen Feststoff. DC (Et<sub>2</sub>O-Toluol; 2:8) Rf = 0,53.

#### Teil B: 4-(2'-Aminoethyl)phenoxyessigsäuremethylester-Hydrochlorid

**[0097]** Zu einer Lösung 4-[2'-(N-t-butoxycarbonyl)aminoethyl]phenoxyessigsäure-methylester (18,31 g, 59,3 mmol) in Dioxan (55 ml) bei Raumtemperatur wurde 4,0 N HCl in Dioxan (55 ml) hinzugefügt. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Et<sub>2</sub>O verdünnt, das Präzipitat gesammelt, gründlich mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und in vacuo unter Erhalt der Titelverbindung (14,55 g, 94 %) als flockiger weißer, kristalliner Feststoff getrocknet.

#### Teil C: 1-tert.-Butoxycarbonylsemicbazidyl-4-[2'-(4-ethylphenoxyessigsäure)]-methylester

**[0098]** Eine Lösung von t-Butylcarbazat (6,60 g, 50 mmol) in Dimethylformamid (50 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung von Carbonyldiimidazol (8,10 g, 50 mmol) in Dimethylformamid (80 ml) über 40 Minuten bei Raumtemperatur unter Stickstoff zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für weitere 30 Minuten wurde 4-(2'-Aminoethyl)phenoxyessigsäuremethylester-Hydrochlorid (12,3 g, 50 mmol) als Feststoff in einer Portion, gefolgt von Triethylamin (8,0 ml, 58 mmol), welches tropfenweise über 30 Minuten hinzugefügt wurde, hinzugefügt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser (je-

weils 300 ml) verteilt. Die organische Phase wurde sukzessive mit Wasser (3X), 5 % Kaliumhydrogensulfat-, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Die Kristallisation des Rückstands aus EtOAc-Hexan ergab die Titelverbindung (15,50, 84 %) als schmutzigweißen kristallinen Feststoff. DC (MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1:9) Rf = 0,45.

Teil D: 1-tert.-Butoxycarbonylsemicarbazidyl-4-[2'-(4-ethylphenoxyessigsäure)]

**[0099]** Einer Lösung von 1-tert.-Butoxycarbonylsemicarbazidyl-4-[2'-(4-ethylphenoxyessigsäure)]methylester (14,68 g, 40 mmol) in Dioxan (50 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde 1,0 N LiOH-Lösung (50 ml) zugefügt. Nach einstündigem Röhren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit konz. HCl angesäuert und mit EtOAc (100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zu einem weißen Feststoff eingedampft. Die Umkristallisation des Rohprodukts aus THF-EtOAc-Hexan ergab die Titelverbindung (13,44, 95 %) als weißen kristallinen Feststoff. DC (AcOH-MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1:1:8) Rf = 0,31.

Teil E: Semicarbazidyl-4-[2'-(4-ethylphenoxyessigsäure)]-Hydrochlorid

**[0100]** Zu einer Lösung von 1-tert.-Butoxycarbonylsemicarbazidyl-4-[2'-(4-ethylphenoxyessigsäure)] (13,43 g, 38,0 mmol) in Dioxan (80 ml)-Anisol (15 ml) bei Raumtemperatur wurde 4,0 N HCl in Dioxan (35 ml) hinzugefügt. Nach 18-stündigem Röhren bei Raumtemperatur wurde zusätzlich 4,0 N HCl in Dioxan (15 ml) hinzugefügt. Nach weiteren 6 Stunden wurde das Präzipitat gesammelt, gründlich mit Dioxan, dann mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und in vacuo unter Erhalt der Titelverbindung (11,67 g, 100 %) getrocknet, welche ein weißer, kristalliner Feststoff war.

Teil F: N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-(N'-methyl-N'-methoxy)asparaginsäureamid-β-(tert.-butyl)ester

**[0101]** Zu einer Lösung von N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-asparaginsäure-β-(tert.-butyl)ester (16,48 g, 40 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml)-Tetrahydrofuran (20 ml) bei 0°C (Eisbad) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (7,12 g, 46,5 mmol) hinzugefügt, gefolgt von 1-Ethyl-3-(3',31-dimethyl-1'-amino-propyl)carbodiimid-Hydrochlorid (9,20 g, 48 mmol). Nach 15-minütigem Röhren bei 0°C wurden N,O-Dimethyl-hydroxylamin-Hydrochlorid (4,68 g, 48 mmol) und N-Methylmorpholin (5,2 ml, 47 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wurde über 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, dann 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde unter Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und 5 % KHSO<sub>4</sub> (jeweils 200 ml) verteilt. Die organische Phase wurde sukzessive mit 5 % KHSO<sub>4</sub>-, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Die Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (30:70, dann 35:65) ergab das Titelprodukt (17,75 g, 98 % Ausbeute) als farblosen Schaum. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) Rf = 0,35.

Teil G: (3S)-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazonyl-4-[2'-(4-ethylphenoxyessigsäure)]

**[0102]** Zu einer Lösung von N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-2-(N'-methyl-N'-methoxy)-asparaginsäureamid-β-(tert.-butyl)ester (13,20 g, 29 mmol) in wasserfreiem Ether (250 ml) bei 0°C (Eisbad) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde tropfenweise eine 1,0 M Lösung von LiAlH<sub>4</sub> in Ether (14,5 ml, 14,5 mmol) mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, dass die Temperatur der Reaktionslösung zwischen 0 und 5°C gehalten wurde (Zugabezeit 15 bis 20 Minuten). Nachdem die Zugabe des Lithiumaluminiumhydrid-Reagenzes vollständig war, wurde das Gemisch bei 0 bis 5°C 1 Stunde lang gerührt, dann durch die tropfenweise Zugabe einer 0,3 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung (100 ml) gequencht. Nach der Zugabe von ausreichend 0,3 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung, um den Hauptteil der anorganischen Salze zu lösen, wurde das Gemisch in einem Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ether (100 ml) rückextrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und in vacuo unter minimalem Erwärmen konzentriert. DC (EtOAc-Hexan): Rf = 0,40.

**[0103]** Der Rohaldehyd wurde sofort in Ethanol (105 ml)-Wasser (45 ml)-Tetrahydrofuran (75 ml) aufgenommen, in ein Eisbad eingebracht und mit Natriumacetat (3,20 g, 39 mmol) und Semicarbazidyl-4-[2'-(4-ethylphenoxyessigsäure)]-Hydrochlorid (8,65 g, 30 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 0°C (Eisbad) unter einer Stickstoffatmosphäre 3 Stunden lang gerührt, auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht (16 Stunden) gerührt. Das Gemisch wurde mittels eines Rotationsverdampfers ("rotovap") konzentriert, mit Wasser verdünnt, und das resultierende Präzipitat wurde durch Absaugen gesammelt. Das Material wurde in

vacuo unter Erhalt von 18,36 g Rohprodukt als weißer Feststoff getrocknet. Das Rohprodukt dieser Reaktion wurde mit demjenigen einer Reaktion in kleinerem Maßstab (6,34 g), ausgehend von 4,55 g (10 mmol) N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-(N'-methyl-N'-methoxy)asparaginsäureamid-β-(tert.-butylester), vereinigt und zwischen Ethylacetat-Tetrahydrofuran (1:1) und 5%  $\text{KHSO}_4$  verteilt. Die organische Phase wurde mit 5 %  $\text{KHSO}_4$ - und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Filtration durch ein Silicagelkissen unter Elution mit Tetrahydrofuran/Methylenchlorid (1:1) gereinigt. Die vereinigten Produktenthaltenden Fraktionen wurden zur Trockne eingedampft und aus Tetrahydrofuran- $\text{Et}_2\text{O}$  unter Erhalt des reinen Titelprodukts (17,01 g, 69 %) als weißer Feststoff umkristallisiert. DC (AcOH-MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:1:40):  $R_f = 0,19$ .

### Herstellung 3

#### Assay zur Inhibierung der ICE/ced-3-Protease-Familie-Aktivität

##### A. Bestimmung der $\text{IC}_{50}$ -Werte

**[0104]** Fluoreszenz-Enzymassays, welche die Aktivität der Verbindungen der Formel I unter Verwendung der rekombinanten ICE- und CPP32-Enzyme detektieren, werden leicht im Wesentlichen gemäß Thornberry et al. (Nature, 356:768:774 (1992)) bzw. Nicholson et al. (Nature, 376:37-43 (1995)) (hierin durch Bezugnahme eingeschlossen) in 96-Well-Mikrotiterplatten durchgeführt. Das Substrat ist Acetyl-Tyr-Val-Ala-Asp-amino-4-methylcoumarin (AMC) für den ICE-Assay und Acetyl-Asp-Glu-Val-Asp-amino-4-methylcoumarin für die CPP32-, Mch2-, Mch3- und Mch5-Assays. Die Enzymreaktionen werden in ICE-Puffer (25 mM HEPES, 1 mM EDTA, 0,1 % CHAPS, 10 % Saccharose, pH 7,5), enthaltend 2 mM DTT, bei Raumtemperatur in Doppelbestimmung ablaufen gelassen. Die Assays werden durch Mischen der folgenden Komponenten durchgeführt: 50  $\mu\text{l}$  ICE-, Mch2-, Mch5-, CPP32- (18,8, 38, 8,1 bzw. 0,153 nM Konzentrationen) oder Mch3- (1 Unit) Enzym in ICE-Puffer, enthaltend entweder 8,0 (ICE, Mch2, Mch3, CPP32) oder 20 (Mch5) mM DTT; 50  $\mu\text{l}$  Verbindung der Formel I oder ICE-Puffer (Kontrolle); und 100  $\mu\text{l}$  20  $\mu\text{M}$  Substrat.

**[0105]** Das Enzym und die Verbindung der Formel I, welche untersucht werden soll, werden in den Mikrotiterplattenvertiefungen 30 Minuten lang bei Raumtemperatur vor der Zugabe des Substrats zur Initiierung der Reaktion vorinkubieren gelassen. Die Bildung des fluoreszierenden AMC-Produkts wird 1 Stunde lang bei Raumtemperatur überwacht, indem die Fluoreszenzemission bei 460 nm unter Verwendung einer Anregungswellenlänge von 360 nm gemessen wird. Die Fluoreszenzänderung in den Doppelbestimmungs-(Kontroll)-Vertiefungen wird gemittelt und die Mittelwerte werden als Funktion der Inhibitorkonzentration aufgetragen, um die Inhibitorkonzentration zu bestimmen, welche eine 50 % Inhibition ( $\text{IC}_{50}$ ) erzeugt. Die Ergebnisse dieses Assays sind in Tabelle 1 unten dargelegt.

**[0106]** Die Referenzverbindung für diesen Assay war Cbz-ValAlaAsp-H, und die Werte sind in Tabelle 1 als "Referenz" angegeben.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	mICE $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	CPP32 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	MCH-2 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	MCH-3 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	MCH-5 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
1	0.027	0.010	1.50	0.267	0.179
112	0.059	1.38	3.53	1.13	0.322
Referenz	0.064	47.0	>10	>10	2.96

B. Bestimmung der Dissoziationskonstante  $K_i$  und der Geschwindigkeitskonstante  $k_3$  der irreversiblen Reaktion ("irreversible rate constant") für irreversible Inhibitoren

**[0107]** Für die irreversible Inhibierung eines ICE/ced-3-Familie-Protease-Enzyms mit einem kompetitiven irreversiblen Inhibitor wird das Modell verwendet, das durch die folgenden Formeln dargestellt ist:



[0108] Die Produktbildung zur Zeit  $t$  kann ausgedrückt werden als:

$$[P]_t = [E]^T \left( \frac{[S]K_i}{[I]K_s} \right) \left( \frac{k_s}{k_3} \right) \left[ 1 - e^{-k_3 t / (1 + \frac{K_i}{[I]} (1 + \frac{[S]}{K_s}))} \right]$$

Gleichung 1

worin  $E$ ,  $I$ ,  $EI$  und  $E-I$  das aktive Enzym, den Inhibitor, den nicht-kovalenten Enzym-Inhibitor-Komplex bzw. das kovalente Enzym-Inhibitor-Addukt bezeichnen. Der  $K_i$ -Wert ist die Gesamtdissoziationskonstante der reversiblen Bindungsschritte und  $k_3$  ist die Geschwindigkeitskonstante der irreversiblen Reaktion. Die  $[S]$ - und  $K_s$ -Werte sind die Substratkonzentration bzw. die Dissoziationskonstante des an das Enzym gebundenen Substrats.  $[E]^T$  ist die Gesamtenzymkonzentration.

[0109] Die obigen Gleichungen wurden verwendet, um die  $K_i$ - und  $k_3$ -Werte eines gegebenen Inhibitors zu bestimmen, der an eine ICE/ced-3-Familie-Protease gebunden war. Somit wurde ein kontinuierlicher Assay 60 Minuten lang mit verschiedenen Inhibitor- und Substratkonzentrationen ablaufen gelassen. Der Assay wurde im Wesentlichen in der gleichen Weise gestaltet, wie oben für das Erzeugen der Daten in Tabelle 1 beschrieben, mit der Ausnahme, dass die Reaktion durch Zugabe des Enzyms zu dem Substrat-Inhibitor-Gemisch initiiert wurde. Die  $K_i$ - und  $k_3$ -Werte wurden durch Simulieren der AMC-Produktion-Bildung als Funktion der Zeit gemäß Gleichung 1 erhalten. Die Ergebnisse dieses zweiten Assays sind unten in Tabelle 2 dargelegt.

[0110] Die Referenzverbindung für diesen Assay war Cbz-ValAlaAsp-CH<sub>2</sub>F, welche einen  $K_i$ ( $\mu$ M) von 0,015 (mICE), 0,820 (CPP32), 0,594 (MCH-2) und 0,018 (MCH-5) aufwies. Bevorzugte Verbindungen in diesem Assay haben einen  $K_i$  von weniger als 0,1  $\mu$ M (100 nM) und vorzugsweise weniger als 0,01  $\mu$ M (10 nM).

[0111] Schließlich schließen repräsentative Verbindungen mit einem  $K_i$  von weniger als 0,1  $\mu$ M die folgenden in Tabelle 2A aufgelisteten Verbindungen ein:

Tabelle 2A ( $K_i < 0,1 \mu\text{M}$ )

Assay	Beispiel Nr.
mICE	3-8, 10-13, 15-16, 18-19, 28-35, 40, 42-43, 45-49, 55-61, 63-64, 66, 72, 75-79, 81-82, 84, 89, 91-95, 102-110B
CPP32	3-13, 15-19, 29-35, 37-38, 40-43, 46-49, 52, 55-61, 64-66, 72, 76, 103-104, 106
MCH-2	3-7, 10-13, 15-16, 18-19, 28-35, 37-43, 45-53, 55-66, 72-75, 78, 83-84, 91-95, 102-108, 110A-110B
MCH-5	3-8, 10-13, 15-16, 18-19, 28-35, 37-43, 45-66, 72, 74-79, 81-84, 89-95, 102-110B

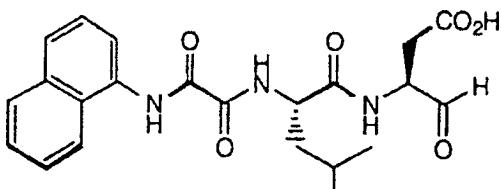
[0112] Darüber hinaus schließen repräsentative Verbindungen mit einem  $K_i$  von weniger als 0,01  $\mu$ M die folgenden in Tabelle 2B aufgelisteten Verbindungen ein:

Tabelle 2A (Ki &lt; 0,01 µM)

Assay	Beispiel Nr.
mICE	3-8, 10-12, 15-16, 33-34, 42, 46, 49, 55-57, 78-79, 82, 93, 95, 103-
	108
MCH-2	4, 29, 38, 42-43, 46, 55, 64, 108
MCH-5	3-7, 10-11, 15-16, 28, 33-34, 38, 42-43, 45-49, 55-59, 64, 72, 75, 78-79, 82, 92-93, 95, 103-104, 106-108, 110A-110B

[0113] Das Folgende sind Beispiele von Verbindungen der Erfindung.

Beispiel 1



(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-4-oxobutansäure

Teil A: N-(1-Naphthyl)oxamsäure

[0114] Zu einer Lösung von 1-Aminonaphthalin ("1-aminonaphthylene") (1,43 g, 10 mmol) und Triethylamin (1,5 ml, 10,8 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) bei 0°C (Eisbad) unter Stickstoff wurde tropfenweise eine Lösung von Methyloxalylchlorid (1,0 ml, 10,9 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) hinzugefügt. Als die Zugabe vollständig war, wurde das Gemisch auf Raumtemperatur kommen gelassen und 1 Stunde lang gerührt. Das Gemisch wurde konzentriert und der Rückstand zwischen EtOAc und 5 %  $\text{KHSO}_4$  verteilt. Die organische Phase wurde mit 5 %  $\text{KHSO}_4^-$  und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zu einem pinkfarbenen Feststoff eingedampft. Die Umkristallisation des Rohprodukts aus Toluol-Hexan ergab den N-(1-Naphthyl)oxamsäuremethylester (2,066 g, 90 %) als einen pinkfarbenen kristallinen Feststoff. DC (EtOAc-Hexan)  $R_f = 0,6$ .

[0115] Der Methylester (1,97 g, 8,6 mmol) wurde in Dioxan (10 ml) aufgenommen und mit 1,0 N LiOH-Lösung (10 ml, 10 mmol) behandelt und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit konz. HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zu einem pinkfarbenen Feststoff eingedampft. Umkristallisation des Rohprodukts aus EtOAc-Hexan ergab die Titelverbindung (1,712 g, 85 %) als pinkfarbenen kristallinen Feststoff. DC (AcOH-MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 1:1:20)  $R_f = 0,06$ .

Teil B: (3S)-3-[(N-Benzylloxycarbonyl)leucinyl]amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone

[0116] Zu einer Lösung von (N-Benzylloxycarbonyl)leucin-N-hydroxysuccinimidester (1,81 g, 5,0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde (3S)-Amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone, p-Toluolsulfonat-Salz (2,58 g, 6,4 mmol) hinzugefügt, gefolgt von Diisopropylethylamin (1,2 ml, 6,9 mmol). Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch konzentriert und der Rückstand zwischen EtOAc und 5 %  $\text{KHSO}_4$  verteilt. Die organische Phase wurde mit 5 %  $\text{KHSO}_4^-$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung (2,798 g) als blassgelber Schaum eingedampft. DC (MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 1:9)  $R_f = 0,52$ .

Teil C: (3S)-3-(Leucinyl)amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone

[0117] Zu einer Lösung von rohem (3S)-[(N-Benzylloxycarbonyl)leucinyl]amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone (2,798 g, ca. 5,0 mmol) in absolutem EtOH (40 ml) wurde 10 % Pd-C (0,40 g) hinzugefügt

und das resultierende Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) 1,5 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, wobei der Filterkuchen mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen wurde, und die vereinigten Filtrate wurden zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 20 \text{ ml}$ ) unter Erhalt des Titelprodukts (2,113 g) als farbloser Schaum behandelt. DC (MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 1:9)  $R_f = 0,23$ .

Teil D: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone

**[0118]** Zu einer Lösung von N-(1-Naphthyl)oxamsäure (0,095 g, 0,44 mmol) und (3S)-3-(Leucinyl)amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone (0,180 g, ca. 0,41 mmol) in N-Methylpyrrolidon (1,0 ml)- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 ml) bei 0°C (Eisbad) unter Stickstoff wurde Hydroxybenzotriazol-Hydrat (0,100 g) hinzugefügt, gefolgt von 1-Ethyl-3-(3',3'-dimethyl-1'-aminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (0,100 g, 0,52 mmol). Nach 2-stündigem Rühren bei 0°C und 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %  $\text{KHSO}_4$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zu einem Feststoff eingedampft. Der feste Rückstand wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  unter Erhalt der Titelverbindung (0,231 g, 97 %) als schmutzig-weißer Feststoff verrieben. DC (MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 5:95)  $R_f = 0,32$ .

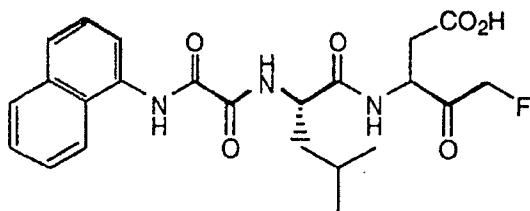
Teil E: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-4-oxobutansäuresemicarbazone

**[0119]** Zu einer Suspension von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone (0,212 g, 0,39 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 ml)-Anisol (0,5 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Trifluoressigsäure (2,0 ml) hinzugefügt. Die resultierende klare Lösung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingedampft und mit Toluol- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) behandelt. Der Rückstand wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  unter Erhalt der Titelverbindung (0,181 g, 95 %) als schmutzig-weißer Feststoff verrieben. DC (AcOH-MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1:20)  $R_f = 0,16$ .

Teil F: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-4-oxobutansäure

**[0120]** Eine Suspension von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-4-oxobutansäuresemicarbazone (0,173 g, 0,36 mmol) in 37% wässriges Formaldehyd (1,0 ml)-Essigsäure (1,0 ml)-Methanol (3,0 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff 18 Stunden lang gerührt. Die resultierende klare Lösung wurde mit Wasser verdünnt und das resultierende weiße Präzipitat durch Absaugen gesammelt und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Filtrate wurden mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zu einem Glas eingedampft. Dieses wurde mit dem Feststoff vereinigt, der aus der wässrigen Mischung abfiltriert worden war, in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, durch Celite filtriert und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Auflösen des Rückstands in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Präzipitieren mit  $\text{Et}_2\text{O}$ -Hexan gereinigt. Das Präzipitat wurde durch Absaugen unter Erhalt der Titelverbindung (0,129 g, 84 %) als weißer Feststoff gesammelt. DC (AcOH-MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 1:1:20)  $R_f = 0,22$ . MS (ES) für  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$  (MG 427,46): positiv 450 (M+Na); negativ 426 (M-H).

## Beispiel 2



(3RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-fluor-4-oxopentansäure

Teil A: (3RS,4RS)-3-[(N-Benzylloxycarbonyl)leucinyl]amino-5-fluor-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0121]** Zu einer Lösung von (3RS,4RS)-3-Amino-5-fluor-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,230 g, 1,1 mmol, hergestellt wie in Tetrahedron Letters 1994, 35, 9693-9696 beschrieben) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde (N-Benzylloxycarbonyl)leucin-N-Hydroxysuccinimidester (0,402 g, 1,1 mmol) hinzugefügt. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zur Trockne eingedampft und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:2) unter Erhalt der Titelverbindung (0,332 g, 66 %) als farbloses, viskoses Öl eluiert. DC (EtOAc-Hexan; 2:1)  $R_f = 0,51$ .

Teil B: (3RS, 4RS)-3-(Leucinyl)amino-5-fluor-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester, p-Toluolsulfonat-Salz

**[0122]** Zu einer Lösung von (3RS,4RS)-3-[(N-Benzylloxycarbonyl)leucinyl]amino-5-fluor-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,332, 0,734 mmol) in MeOH (100 ml) wurden p-Toluolsulfonsäure-Hydrat (0,140 g, 0,737 mmol) und 10 % Pd-C (0,033 g) hinzugefügt und das resultierende Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) 2 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, wobei der Filterkuchen mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen wurde, und die vereinigten Filtrate wurden zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Erhalt des Titelprodukts (0,371 g) als farbloser Schaum behandelt.

Teil C: (3RS,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-fluor-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0123]** Zu einer Lösung von N-(1-Naphthyl)oxamsäure (0,161 g, 0,749 mmol, siehe Beispiel 1, Teil A) in N-Methylpyrrolidon (1,5 ml)- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat ("hexafluorophate") (0,313 g, 0,823 mmol) hinzugefügt. Nach Rühren für 0,5 Stunden wurde das Gemisch mit einer Lösung von (3RS,4RS)-3-(Leucinyl)amino-5-fluor-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester, p-Toluolsulfonat-Salz (0,371 g, 0,749 mmol) und Diisopropylethylamin (0,39 ml, 2,25 mmol) in N-Methylpyrrolidon (2,0 ml)- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 ml) behandelt. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %  $\text{KHSO}_4^-$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3^-$  und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:1) unter Erhalt der Titelverbindung (0,213 g, 55 %) als farbloser Schaum gereinigt. DC ( $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Hexan; 2:1:2, 2 Entwicklungen)  $R_f = 0,12$ .

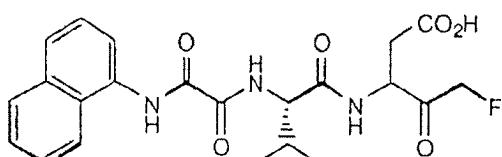
Teil D: (3RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-fluor-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0124]** Zu einer Lösung von (3RS,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-fluor-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,163 g, 0,315 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,0 ml) bei Raumtemperatur wurde Dess-Martin-Pериодинан (0,160 g, 0,378 mmol) hinzugefügt. Nach 0,5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit EtOAc verdünnt und mit verdünnter  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3^-$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3^-$  und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:3) unter Erhalt der Titelverbindung (0,155 g, 95 %) als weißer Feststoff gereinigt. DC ( $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Hexan; 2:1:2, 2 Entwicklungen)  $R_f = 0,35$ . MS (ES) für  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_6$  (MG 515,57): positiv 538 (M+Na); negativ 514 (M-H).

Teil E: (3RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-fluor-4-oxopentansäure

**[0125]** Zu einer Lösung von (3RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-fluor-4-oxopentansäure-tert.-butylester (0,147 g, 0,285 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 ml)-Anisol (0,5 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Trifluoressigsäure (1,0 ml) hinzugefügt. Die resultierende klare Lösung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingedampft und mit Toluol- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) behandelt. Der Rückstand wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$ -Hexan unter Erhalt der Titelverbindung (0,100 g, 76 %) als weißer Feststoff verrieben. MS (ES) für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_6$  (MG 459,47): positiv 482 (M+Na); negativ 458 (M-H).

### Beispiel 3



(3RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]-amino-5-fluor-4-oxopentansäure

Teil A: (3RS,4RS)-3-[(N-Benzylloxycarbonyl)valinyl]amino-5-fluor-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

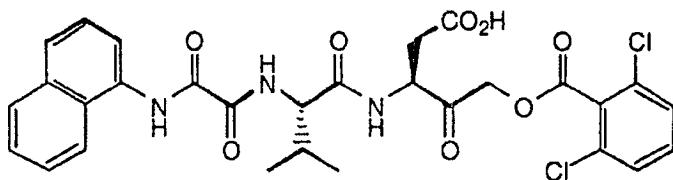
**[0126]** Zu einer Lösung von (N-Benzylloxycarbonyl)valin (0,332 g, 1,32 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7,0 ml) bei 0°C (Eisbad) unter Stickstoff wurde Hydroxybenzotriazol-Hydrat (0,219 g) hinzugefügt, gefolgt von 1-Ethyl-3-(3',3'-dimethyl-1'-aminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (0,317 g, 1,65 mmol). Nach 10-minütigem Rühren bei 0°C wurde das Gemisch mit (3RS,4RS)-3-Amino-5-fluor-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,228 g, 1,1 mmol) behandelt und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 24-stündigem

Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser (5 %  $\text{KHSO}_4^-$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3^-$  und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:1) unter Erhalt der Titelverbindung (0,423 g, 87 %) als farbloses Glas gereinigt. DC ( $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ ; 5:95)  $R_f = 0,17$ .

Teil B: (3RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl]valinyl]amino-5-fluor-4-oxopentansäure

**[0127]** Ausgehend von (3RS,4RS)-3-[(N-Benzylloxycarbonyl)valinyl]amino-5-fluor-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester und den Verfahren folgend, die in Beispiel 2, Teile B bis E beschrieben sind, ergab sich die Titelverbindung als weißer Feststoff. MS (ES) für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_6$  (MG 445,45): positiv 468 ( $\text{M+Na}$ ), 484 ( $\text{M+K}$ ); negativ 444 ( $\text{M-H}$ ).

#### Beispiel 4



(3S)-3-(N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',6'-dichlorbenzoyloxy)-4-oxopentansäure

Teil A: [(N-Benzylloxycarbonyl)valinyl]asparaginsäure- $\beta$ -tert.-butyl-,  $\alpha$ -methylester

**[0128]** Zu einer Lösung von (N-Benzylloxycarbonyl)valin (2,10 g, 8,36 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) bei 0°C (Eisbad) unter Stickstoff wurde Hydroxybenzotriazol-Hydrat (1,74 g), gefolgt von 1-Ethyl-3-(3',3'-dimethyl-1'-aminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (2,40 g, 12,5 mmol) hinzugefügt. Nach 10-minütigem Rühren bei 0°C wurde das Gemisch mit Asparaginsäure- $\beta$ -tert.-butyl-,  $\alpha$ -methylester, Hydrochlorid (2,00 g, 8,34 mmol) und N-Methylmorpholin (1,1 ml, 10 mmol) behandelt, und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 2,5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch konzentriert und der Rückstand zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %  $\text{KHSO}_4^-$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3^-$  und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung (3,55 g, 97 %) als weißer Feststoff nach Verreibung mit  $\text{Et}_2\text{O}$ -Hexan eingedampft. DC (EtOAc-Hexan; 1:1)  $R_f = 0,48$ .

Teil B: (Valinyl)asparaginsäure- $\beta$ -tert.-butyl-,  $\alpha$ -methylester, p-Toluolsulfonat-Salz

**[0129]** Zu einer Lösung von [(N-Benzylloxycarbonyl)valinyl]asparaginsäure- $\beta$ -tert.-butyl-,  $\alpha$ -methylester (3,55 g, 8,12 mmol) in MeOH (300 ml) wurde p-Toluolsulfonsäure-Hydrat (1,55 g, 8,12 mmol) und 10 % Pd-C (0,30 g) hinzugefügt und das resultierende Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) 2 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, wobei der Filterkuchen mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen wurde, und die vereinigten Filtrate wurden zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Erhalt der Titelverbindung (3,85 g, quantitativ) als farbloser Schaum behandelt.

Teil C: [N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]asparaginsäure- $\beta$ -tert.-butyl-,  $\alpha$ -methylester

**[0130]** Zu einer Lösung von N-(1-Naphthyl)oxamsäure (0,683 g, 3,18 mmol, siehe Beispiel 1, Teil A) in N-Methylpyrrolidon (7,0 ml)- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7,0 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde O-(7-Azabenzotriol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (1,329 g, 3,49 mmol) hinzugefügt. Nach 15-minütigem Rühren wurde das Gemisch mit N-(Valinyl)-asparaginsäure- $\beta$ -tert.-butyl-,  $\alpha$ -methylester, p-Toluolsulfonat-Salz (1,506 g, 3,18 mmol) und Diisopropylethylamin (1,66 ml, 9,53 mmol) behandelt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %  $\text{KHSO}_4^-$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3^-$  und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:1) unter Erhalt der Titelverbindung (1,153 g, 73 %) als weißer Feststoff gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 2:1)  $R_f = 0,48$ .

Teil D: [N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]asparaginsäure- $\beta$ -tert.-butylester

**[0131]** Zu einer Lösung von [N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]asparaginsäure- $\beta$ -tert.-butyl-,  $\alpha$ -methylester (0,490 g, 0,98 mmol) in Dioxan (2,4 ml) wurde 1,0 N LiOH-Lösung (1,0 ml, 1,0 mmol) hinzugefügt. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 1,0 N HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung (0,481 g, quantitativ) als weißer Feststoff eingedampft. DC (MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1:9) R<sub>f</sub> = 0,15.

## Teil E: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-diazo-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0132]** Zu einer Lösung von [N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]asparaginsäure- $\beta$ -tert.-butylester (0,095 g, 0,20 mmol) und N-Methylmorpholin (22  $\mu$ l, 0,20 mmol) in Tetrahydrofuran (2,0 ml) bei -10°C (NaCl/Eisbad) unter Stickstoff wurde Isobutylchlorformiat (28  $\mu$ l, 0,22 mmol) hinzugefügt. Nach 0,5-stündigem Rühren bei -10°C wurde das resultierende gemischte Anhydrid mit Diazomethan/Et<sub>2</sub>O-Lösung im Überschuss (hergestellt aus 0,072 g, 0,49 mmol von 1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidin, 1,0 ml 40 % KOH/1,0 ml Et<sub>2</sub>O) behandelt. Nach weiterem 1-stündigem Rühren bei -10°C wurde das Gemisch konzentriert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O-Hexan (1:2:2) unter Erhalt der Titelverbindung (0,062 g, 62 %) als weißer Rückstand konzentriert. DC (EtOAc-Hexan; 2:1) R<sub>f</sub> = 0,63.

## Teil F: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-brom-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0133]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-diazo-4-oxopentansäure-tert.-butylester (0,135 g, 0,265 mmol) in Tetrahydrofuran (3,0 ml) bei 0°C wurde 48 % wässriges HBr (30  $\mu$ l, 0,27 mmol) hinzugefügt. Gasbildung wurde beobachtet. Nach 15 Minuten wurde das Gemisch zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung (0,147 g, quantitativ) als weißer Feststoff eingedampft. DC (EtOAc-Hexan; 2:1) R<sub>f</sub> = 0,72.

## Teil G: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',6'-dichlorbenzoyloxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0134]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(1-naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-brom-4-oxopentansäure-tert.-butylester (0,100 g, 0,18 mmol) und 2,6-Dichlorbenzoësäure (0,037 g, 0,20 mmol) in Dimethylformamid (1,0 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Kaliumfluorid (0,031 g, 0,53 mmol) hinzugefügt. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 % KHSO<sub>4</sub>, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:1) unter Erhalt der Titelverbindung (0,084 g, 70 %) als viskoses Öl gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 2:1) R<sub>f</sub> = 0,71.

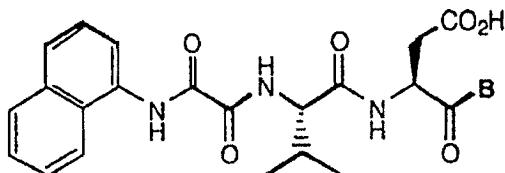
Teil H: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',6'-dichlorbenzoyloxy)-4-oxopentansäure

**[0135]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',6'-dichlorbenzoyloxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester (0,084 g, 0,125 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml)-Anisol (0,5 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Trifluoressigsäure (1,0 ml) hinzugefügt. Die resultierende klare Lösung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingedampft und mit Toluol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) behandelt. Der Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O unter Erhalt der Titelverbindung (0,060 g, 78 %) als schmutzig-weißer Feststoff verrieben. MS (ES) für C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (MG 616,45): positiv 638/640 (M + Na); negativ 614/616 (M-H).

## Beispiele 5-14

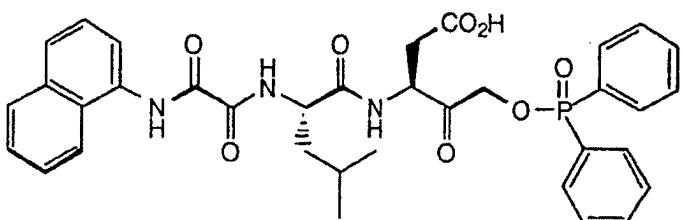
**[0136]** Ausgehend von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-brom-4-oxo-pentansäure-tert.-butylester (siehe Beispiel 4, Teil F) und den Verfahren folgend, die in Beispiel 4, Teile G bis H beschrieben wurden, wurden auch die in Tabelle 3 unten gezeigten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 3



Bsp.	B	Formel	MG	MS(ES)	
				pos.	neg.
5	CH <sub>2</sub> O(2,6-DiF-Ph)	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	555.53	578(M+Na)	554(M-H)
6	CH <sub>2</sub> O(2,4,6-TriF-Ph)	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	573.52	596(M+Na)	572(M-H)
7	CH <sub>2</sub> O(2,3,5,6-TetraF-Ph)	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	591.51	614(M+Na)	590(M-H)
8	CH <sub>2</sub> O(6-Me-2-pyron-4-yl)	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	551.55	574(M+Na)	550(M-H)
9	CH <sub>2</sub> O(2-Ph-5,6-benzopyran-4-on-3-yl)	C <sub>37</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	663.68	686(M+Na)	662(M-H)
10	CH <sub>2</sub> OPO(Me)Ph	C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> P	581.56	582(M+H) 604(M+Na)	580(M-H) 694(M+TFA)
11	CH <sub>2</sub> OPOPh <sub>2</sub>	C <sub>34</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> P	643.63	666(M+Na)	642(M-H)
12	CH <sub>2</sub> O(2-CF <sub>3</sub> -Pyrimidin-4-yl)	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	589.53	612(M+Na)	588(M-H)
13	CH <sub>2</sub> O(5-CO <sub>2</sub> Me-isoxazol-3-yl)	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub>	568.54	591(M+Na)	567(M-H)
14	CH <sub>2</sub> OPO(Me)(1-naphthyl)	C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> P	631.62	654(M+Na)	630(M-H) 744(M+TFA)

Beispiel 15



(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-(diphenylphosphinyloxy)-4-oxopentansäure

Teil A: [(N-Benzylloxycarbonyl)leucinyl]asparaginsäure-β-tert.-butyl-, α-methylester

**[0137]** Zu einer Lösung von (N-Benzylloxycarbonyl)leucin-N-hydroxysuccinimidester (4,54 g, 12,5 mmol) und Asparaginsäure-β-tert.-butyl-, α-methylester, Hydrochlorid (3,00 g, 12,5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde N-Methylmorpholin (1,65 ml, 15 mmol) hinzugefügt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit 5 % KHSO<sub>4</sub>-, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung (5,56 g, 99 %) als viskoses Öl eingedampft. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) R<sub>f</sub> = 0,48.

Teil B: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-brom-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0138]** Ausgehend von [(N-Benzylloxycarbonyl)leucinyl]asparaginsäure-β-tert.-butyl-, α-methylester und den Verfahren folgend, die in Beispiel 4, Teile B bis F beschrieben wurden, ergab sich die Titelverbindung als weißer Feststoff. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O-Hexan; 1:2:2) R<sub>f</sub> = 0,32.

Teil C: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-(diphenylphosphinyloxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0139]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-brom-4-oxopentansäure-tert.-butylester (0,108 g, 0,187 mmol) und Diphenylphosphinsäure (0,046 g, 0,21 mmol) in Dimethylformamid (1,0 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Kaliumfluorid (0,033 g, 0,58 mmol) hinzugefügt. Nach 48-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 % KHSO<sub>4</sub>-, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O-Hexan (1:2:2) unter Erhalt der Titelverbindung (0,114 g, 85 %) als weißer Feststoff gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 2:1) R<sub>f</sub> = 0,26.

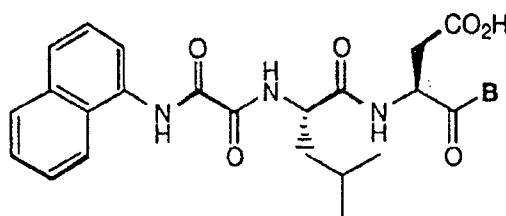
Teil D: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-(diphenylphosphinyloxy)-4-oxopentansäure

**[0140]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-(diphenylphosphinyloxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester (0,114 g, 0,16 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml)-Anisol (0,5 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Trifluoressigsäure (1,0 ml) hinzugefügt. Die resultierende klare Lösung wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt, zur Trockne eingedampft und mit Toluol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) behandelt. Der Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O-Hexan unter Erhalt der Titelverbindung (0,062 g, 59 %) als schmutzig-weißer Feststoff verrieben. MS (ES) für C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>P (MG 657,66): positiv 680 (M+Na); negativ 656 (M-H).

#### Beispiele 16 bis 19

**[0141]** Ausgehend von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-brom-4-oxopentansäure-tert.-butylester (siehe Beispiel 15, Teil B) und den Verfahren folgend, die in Beispiel 15, Teile C bis D beschrieben wurden, wurden auch die unten in Tabelle 4 gezeigten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 4

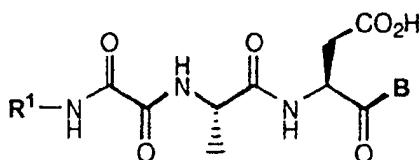


Bsp.	B	Formel	MG	MS(ES)	
				pos.	neg.
16	CH <sub>2</sub> OCO(2,6-Cl <sub>2</sub> Ph)	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	630.48	652/654 (M+Na)	628/630 (M-H)
17	CH <sub>2</sub> O(2,4,6-TriF-Ph)	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	587.55	610(M+Na)	586(M-H)
18	CH <sub>2</sub> O(2,3,5,6-TetraF-Ph)	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	605.54	628(M+Na)	604(M-H)
19	CH <sub>2</sub> OPO(Me)Ph	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> P	595.59	596(M+H) 618(M+Na)	594(M-H) 708(M+TFA)

#### Beispiele 20-27

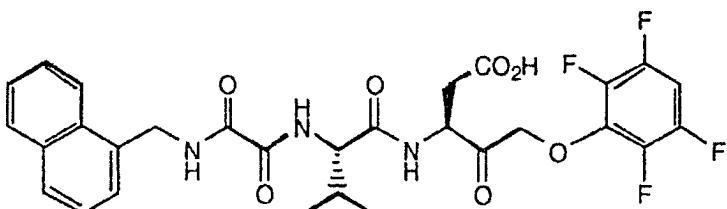
**[0142]** Den allgemeinen Verfahren folgend, die in Beispiel 4, Teile A bis H beschrieben wurden, wobei (N-Benzylloxycarbonyl)valin in Teil A durch (N-Benzylloxycarbonyl)alanin, N-(1-Naphthyl)oxamsäure in Teil C durch die geeignete Oxamsäure und 2,6-Dichlorbenzoësäure in Teil G durch die geeignete Säure oder Phenol ersetzt wurde, wurden auch die unten in Tabelle 5 gezeigten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 5



Bsp.	R <sup>1</sup>	B	Formel	MG	MS(ES)	
					pos.	neg.
20	(2-Ph)Ph	CH <sub>2</sub> O(2-F-Ph)	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	535.53	558(M+Na)	534(M-H)
21	(2-Ph)Ph	CH <sub>2</sub> OCO(2,6-Di-Cl-Ph)	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	614.44	652/654 (M+K)	612/614 (M-H)
22	(2-Ph)Ph	CH <sub>2</sub> OPOPh <sub>2</sub>	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> P	641.61	664(M+Na) 680(M+K)	640(M-H)
23	(2-t-Bu)Ph	CH <sub>2</sub> O(2-F-Ph)	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	515.54	516(M+H) 538(M+Na) 554(M+K)	514(M-H)
24	(2-t-Bu)Ph	CH <sub>2</sub> OPOPh <sub>2</sub>	C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> P	621.63	644(M+Na) 666(M+K)	620(M-H)
25	1-Naphthyl-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> O(2,3,5,6-Tetra-F-Ph)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	577.48	600(M+Na) 616(M+K)	576(M-H)
26	1-Naphthyl-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OCO(2,6-Di-Cl-Ph)	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	602.42	624/626 (M+Na) 640/642 (M+K)	600/602 (M-H) 714/716 (M+TFA)
27	1-Naphthyl-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OPOPh <sub>2</sub>	C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> P	629.60	652(M+Na) 668(M+K)	628(M-H)

Beispiel 28



(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthylmethyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure

Teil A: [(N-Benzylloxycarbonyl)valinyl]asparaginsäure-β-tert.-butylester

**[0143]** Zu einer Suspension von Asparaginsäure-β-tert.-butylester (3,784 g, 20 mmol) in Acetonitril (200 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Bis(trimethylsilyl)acetamid (9,9 ml, 40 mmol) hinzugefügt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die resultierende klare Lösung (N-Benzylloxycarbonyl)valin-N-hydroxysuccinimidester (6,97 g, 20 mmol) behandelt. Nach weiterem 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Wasser (20 ml) behandelt, mittels eines Rotationsverdampfer konzentriert und dann zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 % KHSO<sub>4</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Verreiben mit Et<sub>2</sub>O-Hexan ergab die Titelverbindung (8,37 g, 99 %) als weißen Feststoff. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) R<sub>f</sub> = 0,06.

Teil B: (3S)-3-[(N-Benzylloxycarbonyl)valinyl]amino-5-brom-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0144]** Eine Lösung aus [(N-Benzylloxycarbonyl)valinyl]asparaginsäure-β-tert.-butylester (8,37 g, 19,9 mmol) und N-Methylmorpholin (3,50 ml, 32 mmol) in Tetrahydrofuran (100 ml) bei -10°C (NaCl/Eisbad) unter Stick-

stoff wurde tropfenweise mit Isobutylchlorformiat (3,87 ml, 29,8 mmol) behandelt. Nach 20-minütigem Röhren bei -10°C wurde das Gemisch abfiltriert (Sintergas) ("sintered glass") in eine vorgekühlte Vorlage (Eisbad), wobei der Filterkuchen mit zusätzlichem Tetrahydrofuran (etwa 30 ml) gewaschen wurde. Die vereinigten Filtrate wurden mit Diazomethan/Et<sub>2</sub>O-Lösung im Überschuss (hergestellt aus 7,32 g, 50 mmol 1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidin, 40 ml 40 % KOH/65 ml Et<sub>2</sub>O) bei 0°C (Eisbad) unter Stickstoff behandelt. Nach 15-minütigem Röhren bei 0°C und 30-minütigem Röhren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch erneut auf 0°C abgekühlt und mit 48 % HBr (10 ml, 60 mmol)/Essigsäure (10 ml) behandelt. Nach 15-minütigem Röhren bei 0°C und 30-minütigem Röhren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Verreiben mit Hexan ergab die rohe Titelverbindung (9,71 g, 98 %) als weißen Feststoff. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) Rf = 0,63.

Teil C: (3S)-3-[(N-Benzylloxycarbonyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0145]** Zu einer Lösung aus (3S)-3-[(N-Benzylloxycarbonyl)valinyl]amino-5-brom-4-oxopentansäure-tert.-butylester (9,71 g, 19,4 mmol) und 2,3,5,6-Tetrafluorophenol (3,65 g, 22 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Kaliumfluorid (2,91 g, 50 mmol) hinzugefügt. Nach 4-stündigem Röhren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit EtOAc (etwa 100 ml) verdünnt, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:3) unter Erhalt der Titelverbindung (9,19 g, 79 %) als weißer Feststoff nach Verreiben mit Et<sub>2</sub>O-Hexan gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) Rf = 0,70.

Teil D: (3S,4RS)-3-[(N-Benzylloxycarbonyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0146]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[(N-Benzylloxycarbonyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester (9,19 g, 15,7 mmol) in MeOH (200 ml)/Tetrahydrofuran (200 ml) bei 0°C unter Stickstoff wurde Natriumborhydrid (0,594 g, 15,7 mmol) hinzugefügt. Nach einstündigem Röhren bei 0°C wurde das Gemisch konzentriert und der Rückstand zwischen EtOAc und halb-gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:3) unter Erhalt der Titelverbindung (7,99 g, 87 %) als weißer Feststoff gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) Rf = 0,54.

Teil E: (3S,4RS)-3-(Valinyl)amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxy-pentansäure-tert.-butylester

**[0147]** Zu einer Lösung von (3S,4RS)-3-[(N-Benzylloxycarbonyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (7,99 g, 13,6 mmol) in MeOH (130 ml) wurde 10 % Pd-C (0,80 g) hinzugefügt und das resultierende Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) 2 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, wobei der Filterkuchen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen wurde, und die kombinierten Filtrate wurden zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:3) und dann Methanol unter Erhalt der Titelverbindung (5,13 g, 83 %) als viskoses Öl gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) Rf = 0,07.

Teil F:

(3S,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthylmethyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0148]** Zu einer Lösung von N-(1-Naphthylmethyl)oxamsäure (0,051 g, 0,22 mmol, hergestellt aus 1-Naphthylmethylamin durch das Verfahren, das in Beispiel 1, Teil A beschrieben ist) in N-Methylpyrrolidon (1,0 ml)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (0,092 g, 0,24 mmol) hinzugefügt. Nach 15-minütigem Röhren wurde das Gemisch mit (3S,4RS)-3-(Valinyl)amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,100 g, 0,22 mmol) und Diisopropylethylamin (115 µl, 0,66 mmol) behandelt. Nach 16-stündigem Röhren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 % KHSO<sub>4</sub>-, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Erhalt der rohen Titelverbindung (0,157 g, 100 %) als viskoses Öl eingedampft. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) Rf = 0,44.

Teil G: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthylmethyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0149]** Zu einer Lösung von (3S,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthylmethyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,157 g, ca. 0,22 mmol) in Dimethylsulfoxid (5 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Dess-Martin-Periodinan (0,600 g, 1,42 mmol) hinzugefügt. Nach 16-stündigem Röhren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand (0,175 g) wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (3:7) unter Erhalt der Titelverbindung (0,111 g, 77 %) als weißer Feststoff gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) R<sub>f</sub> = 0,58.

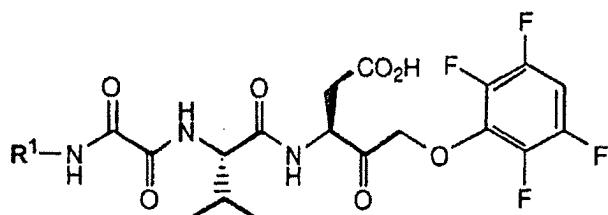
Teil H: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthylmethyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure

**[0150]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthylmethyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester (0,108 g, 0,16 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 ml)-Anisol (0,1 ml)-Wasser (0,05 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Trifluoressigsäure (2,0 ml) hinzugefügt. Die resultierende klare Lösung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt, zur Trockne eingedampft und mit Toluol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) behandelt. Der Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O unter Erhalt der Titelverbindung (0,098 g, 100 %) als weißer Feststoff verrieben. MS (ES) für C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (MG 605,54): positiv 628 (M+Na); negativ 604 (M-H).

#### Beispiele 29-74

**[0151]** Ausgehend von (3S,4RS)-3-(Valinyl)amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (siehe Beispiel 28, Teil E) und folgend den Verfahren, die in Beispiel 28, Teile F bis H beschrieben wurden, wurden auch die unten in Tabelle 6 gezeigten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 6

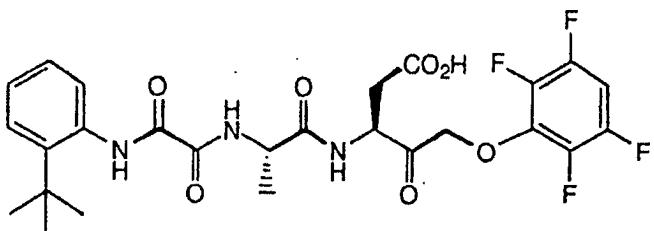


Bsp.	R <sup>1</sup>	Formel	MG	MS(ES)	
				pos.	neg.
29	PhCH <sub>2</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	555.48	556(M+H) 578(M+Na)	554(M-H)
30	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	569.51	592(M+Na)	568(M-H)
31	Ph <sub>2</sub> CH	C <sub>31</sub> H <sub>29</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	631.58	654(M+Na)	630(M-H)
32	Ph	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	541.46	564(M+Na)	540(M-H)
33	(2-Ph)Ph	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	617.55	640(M+Na)	616(M-H) 730(M+TFA)
34	(2-PhCH <sub>2</sub> )Ph	C <sub>31</sub> H <sub>29</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	631.58	654(M+Na)	630(M-H)
35	(3-PhO)Ph	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	633.55	634(M+H) 656(M+Na)	632(M-H)
36	4-Cl-1-Naphthyl	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	625.96	648/650 (M+Na)	624/626 (M-H)
37	2-Anthryl	C <sub>32</sub> H <sub>27</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	641.57	642(M+H)	640(M-H)
38	2-Benzimidazolyl	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	581.48	582(M+H) 604(M+Na)	580(M-H)
39	1-Adamantanyl	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	599.58	600(M+H)	598(M-H)
40	(2-F)Ph	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	559.45	582(M+Na)	558(M-H) 672(M+TFA)
41	(4-F)Ph	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	559.45	582(M+Na)	558(M-H) 672(M+TFA)
42	(2-CF <sub>3</sub> )Ph	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> F <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	609.45	632(M+Na)	608(M-H) 722(M+TFA)
43	(2-i-Bu)Ph	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	597.56	620(M+Na)	596(M-H) 710(M+TFA)
44	(4-n-Heptyl)Ph	C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	639.64	662(M+Na)	638(M-H)
45	(2-CH <sub>3</sub> O)Ph	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	571.48	594(M+Na)	570(M-H)

Bsp.	R <sup>1</sup>	Formel	MG	MS(ES)	
				pos.	neg.
46	(2-PhO)Ph	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	633.55	656(M+Na)	632(M-H) 746(M+TFA)
47	2-Naphthyl	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	591.51	614(M+Na)	590(M-H)
48	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	595.55	618(M+Na)	594(M-H)
49	1-Anthryl	C <sub>32</sub> H <sub>27</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	641.57	664(M+Na)	640(M-H)
50	2-Pyridinyl	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	542.44	543(M+H)	541(M-H)
51	4-Pyridinyl	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	542.44	543(M+H)	541(M-H)
52	2,3,5,6-Tetrafluoro-4-pyridinyl	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> F <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	614.40	615(M+H)	613(M-H)
53	2-Pyrazinyl	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	543.43	544(M+H)	542(M-H)
54	1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	595.55	596(M+H) 618(M+Na) 634(M+K)	594(M-H) 708(M+TFA)
55	(2-Cl)Ph	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	575.90	598/600 (M+Na)	574/576 (M-H)
56	(2-Br)Ph	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> BrF <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	620.35	644/642 (M+Na)	620/618 (M-H) 734/732 (M+TFA)
57	(2-I)Ph	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> F <sub>4</sub> IN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	667.35	690(M+Ma) 706(M+K)	666(M-H) 780(M+TFA)
58	(2,6-Di-F)Ph	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	577.44	600(M+Na)	576(M-H) 690(M+TFA)
59	(2,5-Di-t-Bu)Ph	C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	653.67	654(M+H) 676(M+Na) 692(M+K)	652(M-H) 688(M+Cl) 766(M+TFA)
60	5-Indanyl	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	581.52	604(M+Na) 620(M+K)	580(M-H) 694(M+TFA)
61	(3,4,5-Tri-MeO)PhCH <sub>2</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	645.56	646(M+H) 668(M+Na) 684(M+K)	644(M-H)
62	Methyl	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	479.38	502(M+Na)	478(M-H) 592(M+TFA)
63	n-Heptyl	C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	563.55	586(M+Na) 602(M+K)	562(M-H) 676(M+TFA)
64	t-Octyl	C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	577.57	600(M+Na)	576(M-H)
65	Cyclohexyl	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	547.50	548(M+H) 570(M+Na) 586(M+K)	546(M-H) 660(M+TFA)
66	5-Ph-3-pyrazolyl	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	607.52	630(M+Na) 646(M+K)	606(M-H)

Bsp.	R <sup>1</sup>	Formel	MG	MS(ES)	
				pos.	neg.
67	(2-F-4-I)Ph	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> F <sub>5</sub> IN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	685.34	686(M+H) 708(M+Na) 724(M+K)	684(M-H) 720(M+Cl)
68	(2,3,4,5-Tetra-F)Ph	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> F <sub>8</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	613.41	614(M+H) 636(M+Na) 652(M+K)	612 (M-H) 726 (M+TFA)
69	(2,3,4,6-Tetra-F)Ph	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> F <sub>8</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	613.41	614(M+H) 636(M+Na) 652(M+K)	612(M-H) 726(M+TFA)
70	(2,3,5,6-Tetra-Cl)Ph	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>4</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	679.23	700/702/704(M+Na) 716/718/ 720(M+K)	676/678/680 (M-H) 790/792/ 794 (M+TFA)
71	(2,3,4,5,6-Penta-F)Ph	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> F <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	631.40	654(M+Na) 670(M+K)	630(M-H) 666(M+Cl)
72	Ph <sub>2</sub> N	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	632.57	633(M+H) 655(M+Na)	631(M-H) 745(M+TFA)
73	PHCH <sub>2</sub> (Ph)N	C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	646.59	647(M+H) 669(M+Na) 685(M+K)	645(M-H) 681(M+Cl)
74	PhCH <sub>2</sub> O	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	571.48	594(M+Na)	570(M-H) 684(M+TFA)

## Beispiel 75



(3S)-3-[N-(N'-(2-tert.-Butylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure

## Teil A: [(N-Benzylloxycarbonyl)alaninyl]asparaginsäure-β-tert-butylester

**[0152]** Zu einer Suspension von Asparaginsäure-β-tert.-butylester (3,784 g, 20 mmol) in Dimethylformamid (150 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid (10,6 ml, 40 mmol) hinzugefügt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die resultierende klare Lösung mit (N-Benzylloxycarbonyl)alanin-N-hydroxy-succinimidester (6,406 g, 20 mmol) behandelt. Nach weiterem 48-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Wasser (20 ml) behandelt, 15 min lang gerührt und dann zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 % KHSO<sub>4</sub> und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Et<sub>2</sub>O gelöst und mit gesättigter NaH-CO<sub>3</sub> (-Lösung) extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde mit konzentrierter HCl angesäuert (pH 2,0) und mit EtOAc extrahiert. Der EtOAc-Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung (6,463 g, 82 %) als weißer Schaum eingedampft. DC (EtOAc-Hexan-AcOH; 70:30:2) Rf = 0,50.

## Teil B: (3S,4RS)-3-(Alaninyl)amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansure-tert.-butylester

**[0153]** Ausgehend von [(N-Benzylloxycarbonyl)alaninyl]asparaginsäure-β-tert.-butylester und den Verfahren folgend, die in Beispiel 28, Teile B bis E beschrieben wurden, ergab sich die Titelverbindung als farbloses, viskoses Öl. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) Rf = 0,06.

## Teil C:

(3S,4RS)-3-[N-(N'-(2-tert.-Butylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0154]** Zu einer Lösung von N-(2-tert.-Butylphenyl)oxamsäure (0,041 g, 0,19 mmol, hergestellt aus 2-tert.-Butylanilin durch das in Beispiel 1, Teil A beschriebene Verfahren) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,0 ml) bei 0°C unter Stickstoff wurde Hydroxybenzotriazol-Hydrat (0,030 g) hinzugefügt, gefolgt von 1-Ethyl-3-(3',3'-dimethyl-1'-aminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (0,050 g, 0,26 mmol). Nach 10-minütigem Rühren bei 0°C wurde das Gemisch (3S,4RS)-3-(Alaninyl)-amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,079 g, 0,19 mmol) und N-Methylmorpholin (22  $\mu\text{l}$ , 0,20 mmol) behandelt. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %  $\text{KHSO}_4$ -, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Erhalt der rohen Titelverbindung (0,090 g, 77 %) als viskoses Öl eingedampft. DC (EtOAc-Hexan; 1:1)  $R_f$  = 0,70.

Teil D: (3S)-3-[N-(N'-(2-tert.-Butylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0155]** Zu einer Lösung von (3S,4RS)-3-[N-(N'-(2-tert.-Butylphenyl)oxamyl)alaninyl]-amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,092 g, ca. 0,15 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,5 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Iodbenzoldiacetat (0,188 g, 0,58 mmol) hinzugefügt, gefolgt von einer katalytischen Menge des freien Radikals, 2,2,6,6,-Tetramethyl-1-piperidinyloxy, (TEMPO, 0,0046 g, 0,03 mmol). Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand (0,096 g) wurde mittels präparativer Schichtchromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (3:7) unter Erhalt der Titelverbindung (0,071 g, 77 %) als farbloses Glas gereinigt. DC (etOAc-Hexan; 2:3)  $R_f$  = 0,60.

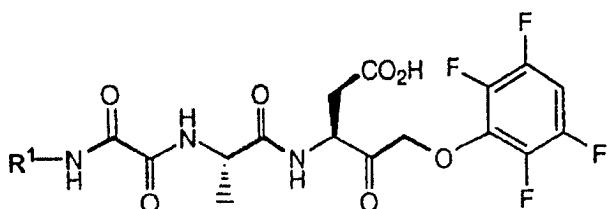
Teil E: (3S)-3-[N-(N'-(2-tert.-Butylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure

**[0156]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(2-tert.-Butylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester (0,071 g, 0,11 mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 ml)-Anisol (0,05 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Trifluoressigsäure (1,5 ml) hinzugefügt. Die resultierende klare Lösung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingedampft und mit Toluol- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) behandelt. Der Rückstand (0,061 g) wurde mittels präparativer Schichtchromatographie an Silicagel unter Elution mit  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  (1:9) unter Erhalt der Titelverbindung (0,044 g, 69 %) als farbloses Glas gereinigt. MS (ES) für  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_7$  (MG 569,51): positiv 570 ( $\text{M}+\text{H}$ ); negativ 568 ( $\text{M}-\text{H}$ ).

## Beispiele 76-87

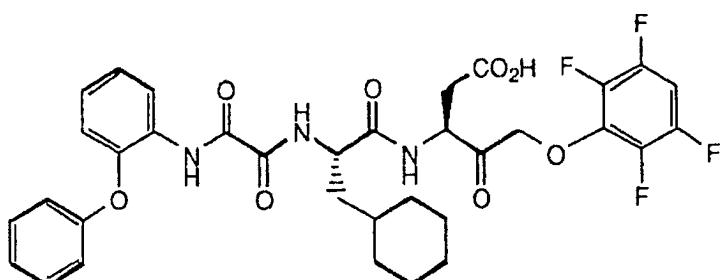
**[0157]** Ausgehend von (3S,4RS)-3-(Alaninyl)amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (siehe Beispiel 75, Teil B) und den Verfahren folgend, die in Beispiel 75, Teile C bis E beschrieben wurden, wurden auch die unten in Tabelle 7 gezeigten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 7



Bsp.	R <sup>1</sup>	Formel	MG	MS(ES)	
				pos.	neg.
76	(2-CF <sub>3</sub> )Ph	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> F <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	581.40	604(M+Na)	580(M-H)
77	(2-Ph)Ph	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	589.50	612(M+Na)	588(M-H)
78	(2-PhCH <sub>2</sub> )Ph	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	603.53	604(M+H)	602(M-H)
79	(2-PhO)Ph	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	605.50	628(M+Na)	604(M-H)
80	(3-PhO)Ph	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	605.50	628(M+Na)	604(M-H)
81	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	567.49	590(M+Na)	566(M-H)
82	1-Naphthyl	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	563.46	586(M+Na) 608(M+K)	562(M-H)
83	Ph	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	513.40	552(M+K)	512(M-H)
84	(2,6-Di-F)Ph	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	549.38	572(M+Na)	548(M-H) 662(M+TFA)
85	(4-Ph)Ph	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	589.50	-	588(M-H)
86	(4-MeO)Ph	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	543.43	582(M+K)	542(M-H)
87	Ph <sub>2</sub> CH	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	603.53	642(M+K)	602(M-H)

Beispiel 88



(3S)-3-[N-(N'-(2'-Phenoxyphenyl)oxamyl)cyclohexylalaniny]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure

Teil A: (3S)-3-(N-Benzylloxycarbonyl)amino-5-brom-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0158]** Eine Lösung von (N-Benzylloxycarbonyl)asparaginsäure-β-tert.-butylester (2,28 g, 7,06 mmol) und N-Methylmorpholin (0,85 ml, 7,7 mmol) in Tetrahydrofuran (40 ml) bei -10°C (NaCl/Eisbad) unter Stickstoff wurde tropfenweise über eine Spritze mit Isobutylchlorformiat (1,1 ml, 8,5 mmol) behandelt. Nach 20-minütigem Rühren bei -10°C wurde das Gemisch abfiltriert (Sinterglas) in eine vorgekühlte Vorlage (Eisbad), wobei der Filterkuchen mit zusätzlichem Tetrahydrofuran (etwa 10 ml) gewaschen wurde. Die vereinigten Filtrate wurden mit Diazomethan/Et<sub>2</sub>O-Lösung im Überschuss (hergestellt aus 3,10 g, 21 mmol 1-Methyl-3-nitro-1-nitroso-guanidin, 20 ml 40 % KOH/10 ml Et<sub>2</sub>O) bei 0°C (Eisbad) unter Stickstoff behandelt. Nach 15-minütigem Rühren bei 0°C und 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch erneut auf 0°C abge-

kühlt und mit 48 % HBr (2,0 ml, 12 mmol)/Essigsäure (2,0 ml) behandelt. Nach 15-minütigem Röhren bei 0°C und 15-minütigem Röhren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Verreiben mit Hexan ergab die rohe Titelverbindung (3,32 g) als gelbes Öl. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) Rf = 0,60 (intermediäres Diazoketon Rf = 0,52).

Teil B: (3S,4RS)-3-(N-Benzylloxycarbonyl)amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0159]** Zu einer Lösung von (3S)-3-(N-Benzylloxycarbonyl)amino-5-brom-4-oxopentansäure-tert.-butylester (0,857 g, 2,14 mmol) und 2,3,5,6-Tetrafluorophenol (0,410 g, 2,45 mmol) in Dimethylformamid (5,0 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Kaliumfluorid (0,40 g, 6,9 mmol) hinzugefügt. Nach 16-stündigem Röhren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit EtOAc verdünnt, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Erhalt des rohen Tetrafluorophenoxy-methylketons (1,08 g, 98 %) als gelbes, viskoses Öl eingedampft. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) Rf = 0,57.

**[0160]** Zu einer Lösung des obigen Rohketons (1,08 g, ca. 2,14 mmol) in Ethanol (10 ml) bei 0°C unter Stickstoff wurde Natriumborhydrid (0,057 g, 1,5 mmol) hinzugefügt. Nach 1-stündigem Röhren bei 0°C wurde das überschüssige Reduktionsmittel durch Behandlung mit Aceton (1,0 ml) beseitigt ("discharged"), das Gemisch wurde konzentriert und der Rückstand zwischen EtOAc und halb-gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:3) unter Erhalt der Titelverbindung (1,012 g, 94 %) als farbloses Öl gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) Rf = 0,48.

#### Teil C:

(3S,4RS)-3-[(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)cyclohexylalaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0161]** Zu einer Lösung von (3S,4RS)-3-(N-Benzylloxycarbonyl)amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.butylester (1,012 g, 2,08 mmol) in MeOH (25 ml) wurde 10 % Pd-C (0,30 g) hinzugefügt und das resultierende Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) 4 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, wobei der Filterkuchen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen wurde, und die vereinigten Filtrate wurden unter Erhalt des Rohamins (0,682 g, 93 %) als viskoses Öl eingedampft. DC (MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 5:95) Rf = 0,21.

**[0162]** Zu einer Lösung von (N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)cyclohexylalanin (0,763 g, 1,94 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) bei 0°C (Eisbad) unter Stickstoff wurde Hydroxybenzotriazol-Hydrat (0,282 g) hinzugegeben, gefolgt von 1-Ethyl-3-(3',3'-dimethyl-1'-aminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (0,447 g, 2,33 mmol). Nach 10-minütigem Röhren bei 0°C wurde das Gemisch mit dem obigen Rohamin (0,682 g, ca. 1,93 mmol) behandelt, und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 3-stündigem Röhren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 % KHSO<sub>4</sub>-, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:2) unter Erhalt der Titelverbindung (1,028 g, 73 %) als gelber Schaum gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 1:2) Rf = 0,20.

Teil D: (3S,4RS)-3-[Cyclohexylalaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0163]** Ein Gemisch aus (3S,4RS)-3-[(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)cyclohexylalaninyl]-amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (1,028 g, 1,4 mmol) und 10 % Piperidin/Dimethylformamid (3,0 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff 2 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, mit Wasser und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie unter Elution mit Isopropanol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7:93) unter Erhalt der Titelverbindung (0,561 g, 78 %) als weißer Feststoff gereinigt. DC (MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 5:95) Rf = 0,43.

## Teil E:

(3S,4RS)-3-[N-(N'-(2'-Phenoxyphenyl)oxamyl)cyclohexylalaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0164]** Zu einer Lösung aus N-(2-Phenoxyphenyl)oxamsäure (0,064 g, 0,25 mmol, hergestellt aus 2-Phenoxyanilin durch das in Beispiel 1, Teil A beschriebene Verfahren) und (3S,4RS)-3-[Cyclohexylalaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,124 g, 0,245 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) bei 0°C (Eisbad) unter Stickstoff wurde Hydroxybenzotriazol-Hydrat (0,051 g) hinzugefügt, gefolgt von 1-Ethyl-3-(3',3'-dimethyl-1'-aminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (0,061 g, 0,32 mmol). Nach 10-minütigem Rühren bei 0°C und 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %  $\text{KHSO}_4$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Erhalt der rohen Titelverbindung (0,194 g) als gelber Schaum eingedampft. DC (EtOAc-Hexan; 1:2)  $R_f$  = 0,40.

## Teil F:

(3S)-3-[N-(N'-(2'-Phenoxyphenyl)oxamyl)cyclohexylalaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0165]** Zu einer Lösung von rohem (3S,4RS)-3-[N-(N'-(2'-Phenoxyphenyl)oxamyl)-cyclohexylalaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,194 g, ca. 0,245 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Dess-Martin-Periodinan (0,150 g, 0,35 mmol) hinzugefügt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit EtOAc verdünnt, mit 1,0 M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:3) unter Erhalt der Titelverbindung (0,142 g, 80 %) als farbloses, viskoses Öl gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 1:2)  $R_f$  = 0,50.

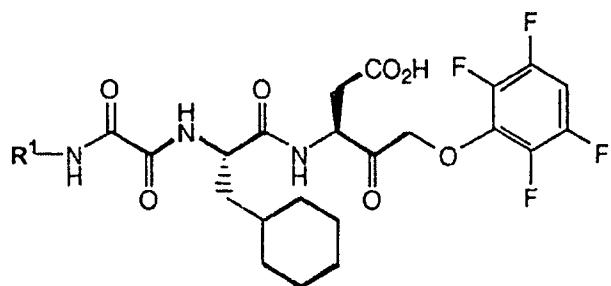
Teil G: (3S)-3-[N-(N'-(2'-Phenoxyphenyl)oxamyl)cyclohexylalaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure

**[0166]** Zu einer Lösung aus (3S)-3-[N-(N'-(2'-Phenoxyphenyl)oxamyl)cyclohexylalaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester (0,142 g, 0,19 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Trifluoressigsäure (1,0 ml) hinzugefügt. Die resultierende klare Lösung wurde 0,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingedampft und mit Toluol- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) unter Erhalt der Titelverbindung (0,123 g, 93 %) als weißer Schaum behandelt. MS (ES) für  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_8$  (MG 687,64): positiv 688 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 710 ( $\text{M}+\text{Na}$ ), 726 ( $\text{M}+\text{K}$ ); negativ 686 ( $\text{M}-\text{H}$ ), 800 ( $\text{M}+\text{TFA}$ ).

## Beispiele 89-91

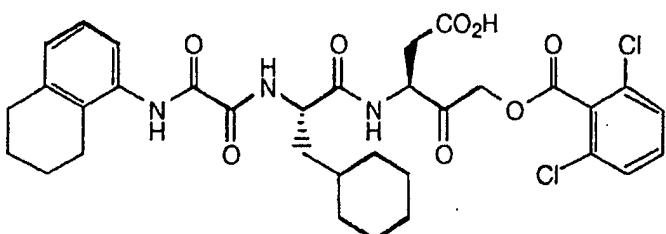
**[0167]** Ausgehend von (3S,4RS)-3-[Cyclohexylalaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (siehe Beispiel 88, Teil D) und folgend den Verfahren, die in Beispiel 88, Teile E bis G beschrieben wurden, wurden auch die unten in Tabelle 8 gezeigten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 8



Bsp.	R <sup>1</sup>	Formel	MG	MS(ES)	
				pos.	neg.
89	(2-Ph)Ph	C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	671.64	672(M+H) 694(M+Na)	670(M-H) 784(M+TFA)
90	(2-PhCH <sub>2</sub> )Ph	C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	685.67	708(M+Na)	684(M-H) 798(M+TFA)
91	1-Naphthyl	C <sub>32</sub> H <sub>31</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	645.61	668(M+Na)	644(M-H) 758(M+TFA)

Beispiel 92



(3S)-3-[N-(N'-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl)oxamyl)cyclohexylalaninyl]amino-5-(2',6'-dichlorbenzoyloxy)-4-oxopentansäure

Teil A: Asparaginsäure-β-tert.-butyl-, α-methylester, p-Toluolsulfonat-Slaz

**[0168]** Zu einer Lösung aus N-(Benzylloxycarbonyl)-L-asparaginsäure-β-tert-butylester (10,57 g, 32,7 mmol) in Methanol (20 ml)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) bei 0°C (Eisbad) wurde portionsweise eine 2,0 M Lösung von (Trimethylsilyl)diazomethan in Hexanen (20 ml, 40 mmol) hinzugefügt. Nach 45-minütigem Rühren bei 0°C wurde das überschüssige Reagenz mit Ameisensäure (1,0 ml) gequencht. Das Gemisch wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Erhalt eines blassgelben Öls (11,34 g) eingedampft.

**[0169]** Das Rohprodukt (11,34 g, ca. 32,7 mmol) wurde in Methanol (100 ml) aufgenommen, mit p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (6,20 g, 32,6 mmol) und 10 % Pd-C (0,5 g) behandelt und unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) 3 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Feststoff (12,68 g) konzentriert.

Teil B: [(N-Benzylloxycarbonyl)cyclohexylalaninyl]asparaginsäure-β-tert.-butyl-, α-methylester

**[0170]** Zu einer Lösung von (N-Benzylloxycarbonyl)cyclohexylalanindicyclohexylamin-Salz (0,866 g, 1,77 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) bei 0°C (Eisbad) unter Stickstoff wurde Hydroxybenzotriazol-Hydrat (0,100 g) hinzugefügt, gefolgt von 1-Ethyl-3-(3',3'-dimethyl-1'-aminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (0,41 g, 2,14 mmol). Nach 10-minütigem Rühren bei 0°C wurde das Gemisch mit Asparaginsäure-β-tert.-butyl-, α-methylester, p-Toluolsulfonat-Salz (0,665 g, 1,77 mmol) und N-Methylmorpholin (0,2 ml, 1,8 mmol) behandelt und das Reaktionsgemisch ("reacton") wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 2,5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch konzentriert und der Rückstand zwischen EtOAc und Wasser verteilt.

Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %  $\text{KHSO}_4$ -, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Erhalt eines Öls eingedampft. Die Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit  $\text{EtOAc}$ -Hexan (1:3) ergab die Titelverbindung (0,764 g, 88 %) als viskoses Öl. DC ( $\text{EtOAc}$ -Hexan; 1:2)  $R_f = 0,46$ .

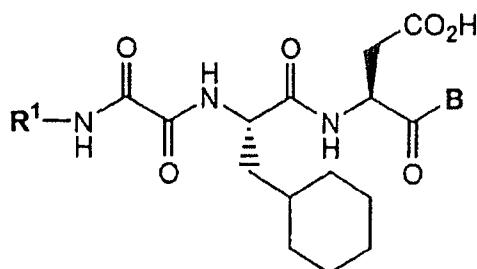
Teil C: (3S)-3-[N-(N'-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl)oxamyl)cyclohexylalaninyl]-amino-5-(2',6'-dichlorbenzoyloxy)-4-oxopentansäure

**[0171]** Ausgehend von [(N-Benzylloxycarbonyl)cyclohexylalaninyl]asparaginsäure- $\beta$ -tert.-butyl-,  $\alpha$ -methylester und den allgemeinen Verfahren folgend, die in Beispiel 4, Teile B bis H beschrieben wurden, ergab sich die Titelverbindung als weißer Feststoff. MS (ES) für  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_8$  (MG 674,58): positiv 696/698 ( $\text{M}+\text{Na}$ ); negativ 672/674 ( $\text{M}-\text{H}$ ), 786/788 ( $\text{M}+\text{TFA}$ ).

### Beispiele 93-99

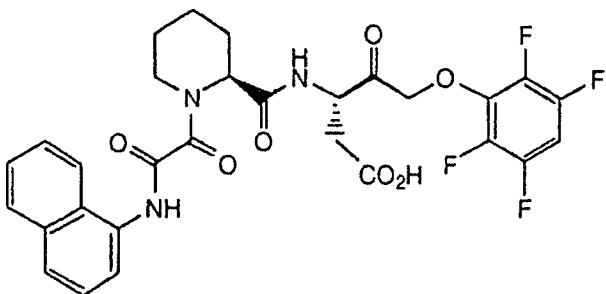
**[0172]** Ausgehend von [(N-Benzylloxycarbonyl)cyclohexylalaninyl]asparaginsäure- $\beta$ -tert.-butyl-,  $\alpha$ -methylester (siehe Beispiel 92, Teil B) und den allgemeinen Verfahren folgend, die in Beispiel 4, Teile B bis H beschrieben wurden, wurden auch die unten in Tabelle 9 gezeigten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 9



Bsp.	$\text{R}^1$	B	Formel	MG	MS(ES)	
					pos.	neg.
93	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl	$\text{CH}_2\text{O}(2,3,5,6\text{-Tetra-F-Ph})_7$	$\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_7$	649.64	672( $\text{M}+\text{Na}$ )	648( $\text{M}-\text{H}$ )
94	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl	$\text{CH}_2\text{OPO}(\text{Me})\text{Ph}$	$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_8\text{P}$	639.68	662( $\text{M}+\text{Na}$ )	638( $\text{M}-\text{H}$ ) 752( $\text{M}+\text{TFA}$ )
95	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl	$\text{CH}_2\text{OPOPh}_2$	$\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8\text{P}$	701.75	724( $\text{M}+\text{Na}$ ) 740( $\text{M}+\text{K}$ )	700( $\text{M}+\text{H}$ )
96	$(2\text{-PhCH}_2)\text{Ph}$	$\text{CH}_2\text{OPO}(\text{Me})\text{Ph}$	$\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_8\text{P}$	675.72	698( $\text{M}+\text{Na}$ ) 714( $\text{M}+\text{K}$ )	674( $\text{M}-\text{H}$ ) 788( $\text{M}+\text{TFA}$ )
97	$(2\text{-PhCH}_2)\text{Ph}$	$\text{CH}_2\text{OPOPh}_2$	$\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8\text{P}$	737.79	760( $\text{M}+\text{Na}$ ) 776( $\text{M}+\text{K}$ )	736( $\text{M}-\text{H}$ ) 850( $\text{M}+\text{TFA}$ )
98	$(2\text{-Ph})\text{Ph}$	$\text{CH}_2\text{OPO}(\text{Me})\text{Ph}$	$\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_8\text{P}$	661.68	684( $\text{M}+\text{Na}$ ) 700( $\text{M}+\text{K}$ )	660( $\text{M}-\text{H}$ ) 774( $\text{M}+\text{TFA}$ )
99	$(2\text{-Ph})\text{Ph}$	$\text{CH}_2\text{OPOPh}_2$	$\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_8\text{P}$	723.75	746( $\text{M}+\text{Na}$ ) 762( $\text{M}+\text{K}$ )	722( $\text{M}-\text{H}$ ) 836( $\text{M}+\text{TFA}$ )

## Beispiel 100



(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)homoprolinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure

Teil A: [N-(1-Naphthyl)oxamyl]homoprolin

**[0173]** Zu einer Lösung von N-(1-Naphthyl)oxamsäure (0,108 g, 0,50 mmol, siehe Beispiel 1, Teil A) in N-Methylpyrrolidon (1,0 ml)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-Tetramethyluroniumhexafluorophosphat (0,209 g, 0,55 mmol) hinzugefügt. Nach 20-minütigem Rühren wurde das Gemisch mit Homoprolinmethylester (0,072 g, 0,50 mmol) und Diisopropylethylamin (0,26 ml, 1,5 mmol) behandelt. Nach 4-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtO-Ac und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 % KHSO<sub>4</sub>, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Erhalt des rohen [N-(1-Naphthyl)oxamyl]homoprolin (0,156 g, 92 %) als farbloses Glas eingedampft. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) R<sub>f</sub> = 0,70.

**[0174]** Zu einer Lösung des rohen Methylesters (0,156 g, ca. 0,46 mmol) in Dioxan (0,75 ml)-Wasser (0,25 ml) wurde 1,0 N LiOH-Lösung (0,5 ml, 0,5 mmol) hinzugefügt. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 1,0 N HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung (0,105 g, 70 %) als weißer Feststoff nach Verreiben mit Et<sub>2</sub>O eingedampft.

Teil B: (3S,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)homoprolinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxy-pentansäure-tert.-butylester

**[0175]** Zu einer Lösung von [N-(1-Naphthyl)oxamyl]homoprolin (0,483 g, 1,48 mmol) in N-Methylpyrrolidon (0,5 ml)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 ml) bei 0°C unter Stickstoff wurde O-7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (0,676 g, 1,78 mmol) hinzugefügt. Nach 20-minütigem Rühren wurde das Gemisch mit einer Lösung aus (3S,4RS)-3-Amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,540 g, 1,54 mmol, siehe Beispiel 49, Teil C) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,0 ml) behandelt, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,50 ml, 2,9 mmol). Nach 3-stündigem Rühren bei 0°C und 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 % KHSO<sub>4</sub>, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Reinigung mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:2) ergab die Titelverbindung (0,268 g, 27 %) als gelbbraunen Schaum. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) R<sub>f</sub> = 0,39.

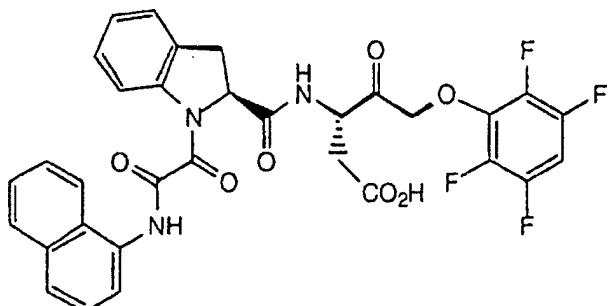
Teil C: (3S)-3-(N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)homoprolinyl)amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0176]** Zu einer Lösung von (3S,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)homoprolinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,251 g, 0,38 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Dess-Martin-Periodinan (0,201 g, 0,475 mmol) hinzugefügt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit EtOAc verdünnt, mit 1,0 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O-Hexan (1:2:2), dann EtOAc-Hexan (1:2), unter Erhalt der Titelverbindung (0,160 g, 64 %) als weißer Schaum gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 1:1) R<sub>f</sub> = 0,57.

Teil D: (3S,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)homoprolinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopen-tansäure

**[0177]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)homoprolinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester (0,152 g, 0,23 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 ml)-Anisol (0,4 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Trifluoressigsäure (1,0 ml) hinzugefügt. Die resultierende klare Lösung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingedampft und mit Toluol- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) behandelt. Der Rückstand wurde mit Hexan unter Erhalt der Titelverbindung (0,103 g, 74 %) als schmutzig-weißer Feststoff verrieben. DC (MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 1:9)  $R_f$  = 0,33. MS (ES) für  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_7$  (MG 603,53): positiv 626 (M+Na); negativ 602 (M-H).

#### Beispiel 101



(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)indolin-2-carbonyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure

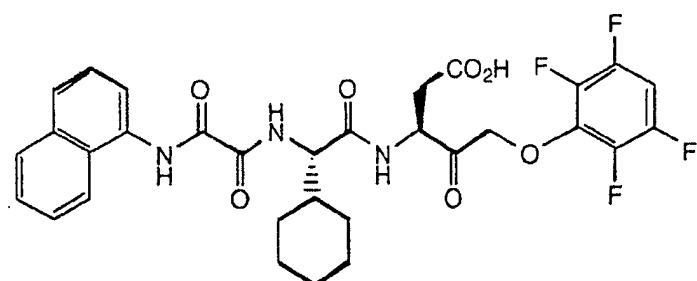
#### Teil A: [N-(1-Naphthyl)oxamyl]indolin-2-carbonsäureethylester

**[0178]** Zu einer Lösung von N-(1Naphthyl)oxamsäure (2,37 g, 11 mmol, siehe Beispiel 1, Teil A) in N-Methylpyrrolidon (7,0 ml)- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) bei 0°C (Eisbad) unter Stickstoff wurde 1,1'-Carbonyldiimidazol (1,96 g, 12,1 mmol) hinzugefügt. Nach 1,5-stündigem Rühren bei 0°C und 0,5-stündigen Rühren bei Raumtemperatur wurden (S)-Indolin-2-carbonsäureethylester-Hydrochlorid (1,25 g, 5,5 mmol) und Diisopropylethylamin (1,1 ml, 6,4 mmol) hinzugefügt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit EtOAc verdünnt, nacheinander mit 5 %  $\text{KHSO}_4$ -, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Et<sub>2</sub>O-Hexan (1:1:3) unter Erhalt der Titelverbindung (0,472 g, 22 %) als blassgelbes Öl gereinigt. DC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Et<sub>2</sub>O-Hexan; 1:1:3)  $R_f$  = 0,48.

Teil B: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)indolin-2-carbonyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetra-fluorophenoxy)-4-oxopen-tansäure

**[0179]** Ausgehend von [N-(1-Naphthyl)oxamyl]indolin-2-carbonsäureethylester und den Verfahren folgend, die in Beispiel 100, Teile A bis D beschrieben wurden, wurde auch die Titelverbindung hergestellt. MS (ES) für  $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_7$  (MG 637,54): positiv 660 (M+Na), 676 (M+K); negativ 636 (M-H), 672 (M+Cl), 750 (m+TFA).

#### Beispiel 102



(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)cyclohexylglyciny]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure

Teil A:

(3S,4RS)-3-[(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)cyclohexylglyciny]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0180]** Zu einer Lösung von (N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)cyclohexylglycin (0,514 g, 1,35 mmol) und (3S,4RS)-3-Amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,479 g, 1,36 mmol, siehe Beispiel 88, Teil C) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) bei 0°C (Eisbad) unter Stickstoff wurden O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (0,619 g, 1,62 mmol) und Diisopropylethylamin (0,47 ml, 2,7 mmol) hinzugefügt. Nach 3-stündigem Rühren bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %  $\text{KHSO}_4$ -, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:2) unter Erhalt der Titelverbindung (0,481 g, 50 %) als weißer Feststoff gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 1:2)  $R_f$  = 0,42.

Teil B: (3S,4RS)-3-[Cyclohexylglyciny]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0181]** Eine Lösung von (3S,4RS)-3-[(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)cyclohexylglyciny]-amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,478 g, 0,67 mmol) in Piperidin (0,1 ml)/Dimethylformamid (2,0 ml) wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:2) unter Erhalt der Titelverbindung (0,121 g, 45 %) als weißer Feststoff gereinigt. DC (MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 5:95)  $R_f$  = 0,38.

Teil C:

(3S,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)cyclohexylglyciny]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0182]** Zu einer Lösung von N-(1-Naphthyl)oxamsäure (0,088 g, 0,41 mmol, siehe Beispiel 1, Teil A) und (3S,4RS)-3-(Cyclohexylglyciny)amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,110 g, 0,27 mmol) in N-Methylpyrrolidon (0,5 ml)- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,0 ml) bei 0°C unter Stickstoff wurden O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (0,125 g, 0,32 mmol) und Diisopropylethylamin (90  $\mu\text{l}$ , 0,54 mmol) hinzugefügt. Nach 3-stündigem Rühren bei 0°C und 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %  $\text{KHSO}_4$ -, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:2) unter Erhalt der Titelverbindung (0,094 g, 50 %) als weißer Schaum gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 1:1)  $R_f$  = 0,50.

Teil D: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)cyclohexylglyciny]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0183]** Zu einer Lösung von (3S,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)cyclohexylglyciny]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,082 g, 0,12 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml)- $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 ml)-DMSO (0,2 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Dess-Martin-Periodinan (0,145 g, 0,34 mmol) hinzugefügt. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit EtOAc verdünnt, mit 1,0 M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:2 dann 1:1) unter Erhalt der Titelverbindung (0,068 g, 83 %) als gelbbrauner Schaum gereinigt. DC (EtOAc-Hexan; 1:1)  $R_f$  = 0,63.

Teil E: (3S,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)cyclohexylglyciny]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure

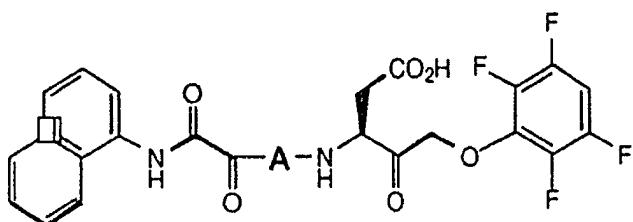
**[0184]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)cyclohexylglyciny]amino-5-(2',3',5',6'-tetraflu-

orphenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester (0,065 g, 0,23 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 ml)-Anisol (0,2 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Trifluoressigsäure (1,0 ml) hinzugefügt. Die resultierende klare Lösung wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt, zur Trockne eingedampft und mit Toluol- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) behandelt. Der Rückstand wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  unter Erhalt der Titelverbindung (0,034 g, 56 %) als schmutzig-weißer Feststoff verrieben. DC (MeOH-AcOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 1:1:32)  $R_f$  = 0,45. MS (ES) für  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_7$  (MG 631,58): positiv 654 (M+Na); negativ 630 (M-H).

## Beispiele 103-109

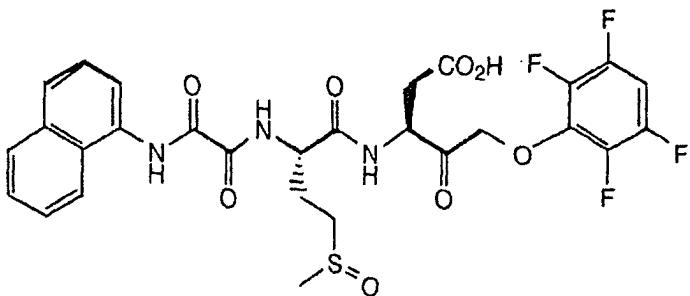
**[0185]** Ausgehend von (3S,4RS)-3-Amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (siehe Beispiel 88, Teil C) und den allgemeinen Verfahren folgend, die in Beispiel 102, Teile A bis E beschrieben wurden, wurden auch die unten in Tabelle 10 gezeigten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 10



Bsp.	A	Formel	MG	MS(ES)	
				pos.	neg.
103	Norleucin	$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_7$	605.54	628(M+Na) 644(M+K)	604(M-H) 640(M+Cl) 718(M+TFA)
104	(t-Butyl)glycin	$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_7$	605.54	606(M+H) 628(M+Na) 644(M+K)	604(M-H) 640(M+Cl) 718(M+TFA)
105	(t-Butyl)alanin	$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_7$	619.57	620(M+H) 642(M+Na) 658(M+K)	618(M-H) 732(M+TFA)
106	Phenylglycin	$\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_7$	625.53	626(M+H) 648(M+Na) 664(M+K)	624(M-H) 660(M+Cl) 738(M+TFA)
107	Phenylalanin	$\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_7$	639.56	640(M+H) 662(M+Na) 678(M+K)	638(M-H) 674(M+Cl) 712(M+TFA)
108	Homophenylalanin	$\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_7$	653.59	654(M+H) 676(M+Na) 692(M+K)	652(M-H) 688(M+Cl) 766(M+TFA)
109	1-Aminocyclopentan-carbonsäure	$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_7$	603.53	626(M+Na) 642(M+K)	602(M-H)

## Beispiel 110



(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)methioninyl(sulfoxid)]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentan-4-ure-tert.-butylester

Teil A: (3S,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)methioninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester

**[0186]** Ausgehend von (N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)methionin und den Verfahren folgend, die in Beispiel 102, Teile A bis C beschrieben wurden, wurde auch die Titelverbindung hergestellt. DC (EtOAc-Hexan; 1:2) R<sub>f</sub> = 0,39.

## Teil B:

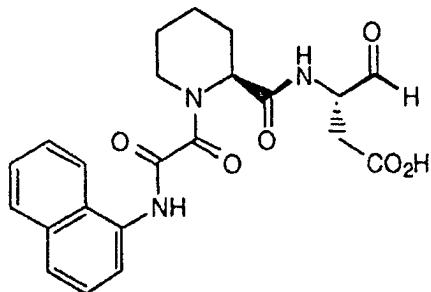
(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)methioninyl(sulfoxid)]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester

**[0187]** Zu einer Lösung von (3S,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)methioninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-hydroxypentansäure-tert.-butylester (0,251 g, 0,37 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,0 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Dess-Martin-Periodinan (0,203 g, 0,48 mmol) hinzugefügt. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit EtOAc verdünnt, mit 1,0 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Silicagel unter Elution mit EtOAc-Hexan (1:2, dann 1:1), gefolgt von MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:95, dann 1:9), unter Erhalt eines Gemisches aus zwei isomeren Sulfoxiden (0,225 g) gereinigt; DC (MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1:9) R<sub>f</sub> 0,48 und 0,43. Das Gemisch wurde erneut an Silicagel unter Elution mit Isopropanol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 % auf 5 % auf 10 %) unter Erhalt des Sulfoxidisomers A (weniger polar, 0,051 g), des Sulfoxidisomers B (stärker polar, 0,086 g) und eines Gemisches der Isomeren A und B (0,040 g) chromatographiert. Beide Isomere haben virtuell identische Massenspektren. MS (ES) für C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S (MG 695,68): positiv 718 (M+Na); negativ 694 (M-H).

Teil C: (3S,4RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)methioninyl(sulfoxid)]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure

**[0188]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)methioninyl(sulfoxid)]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure-tert.-butylester (Isomer A, 0,046 g, 0,07 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 ml)-Anisol (0,1 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Trifluoressigsäure (1,0 ml) hinzugefügt. Die resultierende klare Lösung wurde 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingedampft und mit Toluol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) behandelt. Der Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O-Hexan unter Erhalt der Titelverbindung, Isomer A (0,034 g, 81 %) als schmutzig-weißer Feststoff verrieben. DC (MeOH-AcOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1:1:32) R<sub>f</sub> = 0,20. MS (ES) für C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S (MG 639,57): positiv 640 (M+H), 662 (M+Na), 678 (M+K); negativ 638 (M-H), 752 (M+TFA). Unter den gleichen Bedingungen ergab Sulfoxid-Isomer B (0,081 g, 0,12 mmol) die Titelverbindung, Isomer B (0,055 g, 74 %). MS (ES) für C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S (MG 639,57): positiv 640 (M+H), 662 (M+Na), 678 (M+K); negativ 638 (M-H), 674 (M+Cl), 752 (M+TFA).

## Beispiel 111



(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)homoprolinyl]amino-4-oxobutansäure

Teil A: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)homoprolinyl]amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone

**[0189]** Zu einer Lösung von [N-(1-Naphthyl)oxamyl]homoprolin (0,103 g, 0,32 mmol, siehe Beispiel 100, Teil A) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,0 ml) bei 0°C unter Stickstoff wurde Hydroxybenzotriazol-Hydrat (0,058 g) hinzugefügt, gefolgt von 1-Ethyl-3-(3',3'-dimethyl-1'-aminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (0,91 g, 0,47 mmol). Nach 10-minütigem Rühren bei 0°C wurde das Gemisch mit (3S)-Amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone, p-Toluolsulfonat-Salz (0,127 g, 0,32 mmol) und N-Methylmorpholin (42  $\mu$ l, 0,38 mmol) behandelt. Nach 2-stündigem Rühren bei 0°C wurde das Gemisch konzentriert und der Rückstand zwischen  $\text{EtOAc}$  und 5 %  $\text{KHSO}_4$  verteilt. Die organische Phase wurde mit 5 %  $\text{KHSO}_4$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Erhalt der rohen Titelverbindung (0,119 g, 70 %) als farbloses Glas eingedampft.

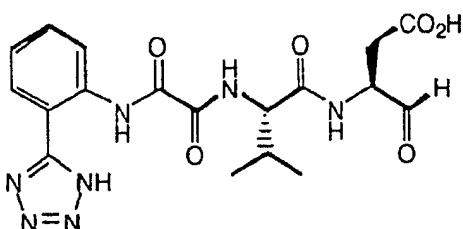
Teil B. (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)homoprolinyl]amino-4-oxobutansäuresemicarbazone

**[0190]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)homoprolinyl]amino-4-oxobutansäuresemicarbazone-tert.-butylester (0,119 g, 0,21 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 ml)-Anisol (0,05 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde Trifluoressigsäure (0,32 ml) hinzugefügt. Die resultierende klare Lösung wurde bei Raumtemperatur 18 Stunden lang gerührt, zur Trockne eingedampft und mit Toluol- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) behandelt. Der Rückstand wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  unter Erhalt der Titelverbindung (0,079 g, 74 %) als weißer Feststoff verrieben.

Teil C: (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)homoprolinyl]amino-4-oxobutansäure

**[0191]** Eine Suspension von (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)homoprolinyl]amino-4-oxobutansäuresemicarbazone (0,079 g, 0,16 mmol) in 37 % wässriges Formaldehyd (0,6 ml)-Essigsäure (0,6 ml)-Methanol (1,8 ml) wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Die resultierende klare Lösung wurde mit Wasser verdünnt und das Gemisch mittels eines Rotationsverdampfers konzentriert. Die wässrige Lösung wurde dann gefroren und lyophilisiert. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen, durch Celite filtriert und das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft. Verreiben des Rückstands mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ergab die Titelverbindung (0,037 g, 53 %) als weißen Feststoff. MS (ES) für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$  (MG 425,44): positiv 448 ( $\text{M}+\text{Na}$ ); negativ 424 ( $\text{M}-\text{H}$ ).

## Beispiel 112



(3S)-3-[N-(N'-(2-(1H-Tetrazol-5-yl)phenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure

Teil A: 2-(1'-Phenylmethyl-5'-tetrazolyl)anilin, Hydrochlorid

**[0192]** Eine Lösung von 2-Cyanoacetanilid (0,801 g, 5,0 mmol) und Tri-n-butylzinnazid (2,05 ml, 7,5 mmol) in

wasserfreiem Toluol (10 ml) wurde 48 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und mit 2,0 N HCl in Et<sub>2</sub>O (5,0 ml) behandelt. Das resultierende Präzipitat wurde mittels Absaugen gesammelt, mit Hexan gewaschen und in vacuo unter Erhalt von 2-(1H-Tetrazol-5-yl)acetanilid (0,917 g, 90 %) als weißer Feststoff getrocknet.

**[0193]** Zu einer Suspension von 2-(1H-Tetrazol-5-yl)acetanilid (0,203 g, 1,0 mmol) in Tetrahydrofuran (2,0 ml) bei 0°C unter Stickstoff wurden Triethylamin (0,170 ml, 1,2 mmol) und Benzylbromid (0,125 ml, 1,05 mmol) hinzugefügt. Nach 3-stündigem Rühren bei 0°C und 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zu einer Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Hexan unter Erhalt von 2-(1'-Phenylmethyl-5'-tetrazolyl)acetanilid (0,218 g, 74 %) als weißer Feststoff verrieben. Das <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,22 ppm (3H, s), 5,84 (2H, s), 7,16 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,40 (6H, m), 8,19 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 10,58 (1H, bs).

**[0194]** Ein Gemisch aus 2-(1'-Phenylmethyl-5'-tetrazolyl)acetanilid (0,216 g, 0,74 mmol) und 10 % wässriger HCl (3,0 ml) wurde 18 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O unter Erhalt der Titelverbindung (0,187 g, 88 %) als weißer Feststoff verrieben.

#### Teil B: N-[2-(1'-Phenylmethyl-5'-tetrazolyl)phenyl]oxamsäure

**[0195]** Zu einer Lösung aus 2-(1'-Phenylmethyl-5'-tetrazolyl)anilin-Hydrochlorid (0,177 g, 0,615 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (0,008 g, 0,065 mmol) und Triethylamin (0,19 ml, 1,4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) bei 0°C (Eisbad) unter Stickstoff wurde Methylloxalylchlorid (62 µl, 0,67 mmol) hinzugefügt. Nach 2-stündigem Rühren bei 0°C wurde das Gemisch auf Raumtemperatur kommen gelassen, 18 Stunden lang gerührt und dann zwischen EtOAc und 5 % KHSO<sub>4</sub> verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft.

**[0196]** Der rohe Methylester (0,207 g, ca. 0,615 mmol) wurde in Dioxan (2,0 ml) aufgenommen und mit 1,0 N LiOH-Lösung (0,68 ml, 0,68 mmol) behandelt und bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Das Gemisch wurde mit 1,0 N HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne eingedampft. Verreiben des Rohprodukts mit Hexan ergab die Titelverbindung (0,121 g, 61 %) als weißen Feststoff.

#### Teil C: (3S)-3-[N-(N'-(2-(1'-Phenylmethyl-5'-tetrazolyl)phenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäuresemicarbazone-tert.-butylester

**[0197]** Zu einer Lösung von N-[2-(1'-Phenylmethyl-5'-tetrazolyl)phenyl]oxamsäure (0,065 g, 0,20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 ml) bei 0°C unter Stickstoff wurde Hydroxybenzotriazol-Hydrat (0,037 g) hinzugefügt, gefolgt von 1-Ethyl-3-(3',3'-dimethyl-1'-aminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (0,058 g, 0,30 mmol). Nach 10-minütigem Rühren bei 0°C wurde das Gemisch mit (3S)-3-(Valinyl)amino-4-oxobutansäure-(tert.)-butylestersemicarbazone (0,066 g, 0,20 mmol, hergestellt durch das für das entsprechende Leucin-Analogon in Beispiel 1, Teile B und C beschriebene Verfahren) und N-Methylmorpholin (26 µl, 0,24 mmol) behandelt. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 % KHSO<sub>4</sub>, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Erhalt der rohen Titelverbindung (0,090 g, 62 %) als farbloses Glas eingedampft.

#### Teil D: (3S)-3-[N-(N'-(2-(1'H-5'-Tetrazolyl)phenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäuresemicarbazone-tert.-butylester

**[0198]** Zu einer Lösung von rohem (3S)-3-[N-(N'-(2-(1'-Phenylmethyl-5'-tetrazolyl)phenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäuresemicarbazone-tert.-butylester (0,089 g, ca. 0,14 mmol) in MeOH (1,0 ml) wurde 10 % Pd-C (0,009 g) hinzugefügt und das resultierende Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) 48 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, wobei der Filterkuchen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen wurde, und die vereinigten Filtrate wurden zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O unter Erhalt des Titelprodukts (0,060 g, 79 %) als weißer Feststoff verrieben.

#### Teil E: (3S)-3-[N-(N'-(2-(1'H-5'-Tetrazolyl)phenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäuresemicarbazone

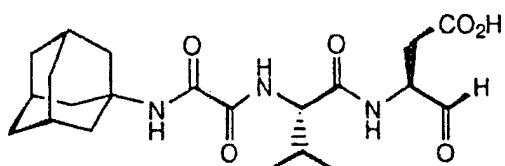
**[0199]** Zu einer Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(2-(1'H-5'-Tetrazolyl)phenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäu-

re-tert.-butylester (0,058, 0,11 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 ml)-Anisol (0,05 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde 6,0 M HCl/AcOH (1,0 ml) hinzugefügt. Die resultierende Lösung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingedampft und mit Toluol- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) behandelt. Der Rückstand wurde unter Erhalt der Titelverbindung (0,048 g, 92 %) als weißer Feststoff mit  $\text{Et}_2\text{O}$  verrieben.

Teil F: (3S)-3-[N-(N'-(2-(1'H-5'-Tetrazolyl)phenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure

**[0200]** Eine Lösung von (3S)-3-[N-(N'-(2-(1'H-5'-Tetrazolyl)phenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäuresemicarbazon (0,048 g, 0,10 mmol) in 37 % wässriges Formaldehyd (0,4 ml)-Essigsäure (0,4 ml)-Methanol (1,2 ml) wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Die resultierende klare Lösung wurde mit Wasser verdünnt und das Gemisch mittels eines Rotationsverdampfers konzentriert. Die wässrige Lösung wurde dann gefroren und lyophilisiert. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen, durch Celite filtriert und das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft. Verreiben des Rückstands mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ergab die Titelverbindung (0,025 g, 59 %) als weißen Feststoff. MS (ES) für  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_6$  (MG 431,41): positiv 454 ( $\text{M}+\text{Na}$ ); negativ 430 ( $\text{M}-\text{H}$ ).

### Beispiel 113



(3S)-3-[N-(N'-(1-Adamantanyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure

#### Teil A:

(3S)-3-[N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure-(tert.-butyl)estersemicarbazonyl-4-[2'-(4-ethylphenoxyacetyl)]aminomethylpolystyrol

**[0201]** Aminomethylpolystyrol-Harz (10,0 g, 100-200 mesh, 0,71 mÄq/g) wurde in ein 200 ml-Filterrohr eingebracht, welches mit einem Vakuumabsperrhahn und einer Glasfritte ausgerüstet war, und es wurde nacheinander mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml)/Dimethylformamid (50 ml), Diisopropylethylamin (5 ml)/Dimethylformamid (30 ml), Dimethylformamid (2 × 50 ml) und Tetrahydrofuran (30 ml) gewaschen. Das Harz wurde in Tetrahydrofuran (20 ml)/N-Methylpyrrolidinon (20 ml) mittels Stickstoffumwälzung ("nitrogen agitation") durch den Boden der Fritte suspendiert und mit Diisopropylethylamin (1,9 ml, 10,9 mmol) und (3S)-3-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-amino-4-oxobutansäure-(tert.-butyl)estersemicarbazonyl-4-[2'-(4-ethylphenoxyessigsäure)] (2,24 g, 3,56 mmol) behandelt. Nachdem sich der gesamte Feststoff gelöst hatte (etwa 10 Minuten), wurde das Gemisch mit pyBOP [Benzotriazolyloxytris(N-pyrrolidinyl)phosphoniumhexafluorophosphat] (2,78 g, 5,34 mmol) in einer Portion behandelt. Nach 3-stündigem Mischen mittels Stickstoffumwälzung wurde der Überstand mittels Absaugen entfernt und das Harz nacheinander mit Tetrahydrofuran (2 × 50 ml), Dimethylformamid (3 × 50 ml) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 50 ml) gewaschen. Aminogruppen, die nicht reagiert hatten, wurden durch Behandlung mit einem Gemisch aus Essigsäureanhydrid (10 ml)/Dimethylformamid (30 ml)/Diisopropylethylamin (1,0 ml) verkappt bzw. geschützt ("capped"). Nach 1-stündigem Mischen mittels Stickstoffumwälzung wurde der Überstand durch Absaugen entfernt und das Harz mit Dimethylformamid (4 × 50 ml) gewaschen.

**[0202]** Das Harz wurde mit Piperidin (10 ml) Dimethylformamid (40 ml) behandelt und mittels Stickstoffumwälzung 1 Stunde lang gemischt. Der Überstand wurde mittels Absaugen entfernt und das Harz wurde mit Dimethylformamid (4 × 50 ml) und Tetrahydrofuran (50 ml) gewaschen.

**[0203]** Das Harz wurde in Tetrahydrofuran (20 ml)/N-Methylpyrrolidinon (20 ml) suspendiert, mit N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)valin (3,63 g, 10,7 mmol), Diisopropylethylamin (5,7 ml, 32,7 mmol) und pyBOP (8,34 g, 16,0 mmol) behandelt und mittels Stickstoffumwälzung 2,5 Stunden lang gemischt. Der Überstand wurde mittels Absaugen entfernt und das Harz wurde nacheinander mit Dimethylformamid (3 × 40 ml) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 40 ml), Methanol (2 × 40 ml) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 40 ml) gewaschen. Das Harz wurde unter Erhalt des Titelprodukts (12,69 g, quantitativ) in *vacuo* getrocknet. Basierend auf der Ausgangs-Semicarbazonsäure wurde die Harzbeladung zu näherungsweise 0,28 mÄq/g berechnet.

## Teil B: (3S)-3-[N-(1-Adamantanyl)oxamyl]valinyl]amino-4-oxobutansäure

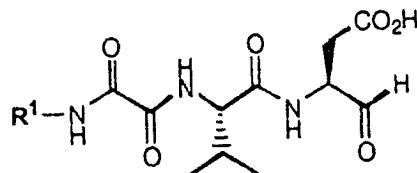
**[0204]** Ein Aliquot des Harzes aus Teil A (0,125 g, ca. 0,035 mmol) wurde in ein 6 ml-Supelco<sup>TM</sup>-Filtrationsrörchen eingebracht, welches mit einer 20 µm-Polyethylenfritte ausgerüstet war, mit Piperidin-Dimethylformamid (1,0 ml 1:4 V/V) behandelt und auf einem Orbitalsschüttlers ("orbital shaker") 1 Stunde lang gemischt. Der Überstand wurde mittels Absaugen entfernt und das Harz wurde mit Dimethylformamid (4 × 1,0 ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 1,0 ml) gewaschen. Das Harz wurde mit 0,5 M iPr<sub>2</sub>NEt in N-Methylpyrrolidinon (0,40 ml, 0,20 mmol), (1-Adamantanyl)oxamsäure (0,0246 g, 0,11 mmol) und 0,25 M O-7-Azabenzzo-triazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat in N-Methylpyrrolidinon (0,40 ml, 0,10 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde auf einem Orbitalsschüttler unter einer Stickstoffatmosphäre 16 Stunden lang gemischt. Der Überstand wurde mittels Absaugen entfernt und das Harz wurde nacheinander mit Dimethylformamid (3 × 1,0 ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 1,0 ml), Methanol (2 × 1,0 ml) und Et<sub>2</sub>O (2 × 1,0 ml) gewaschen.

**[0205]** Das Harz wurde mit 1,0 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> behandelt und 15 Minuten erneut quellen gelassen. Das Lösungsmittel wurde mittels Absaugen entfernt und das Harz mit Trifluoressigsäure-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Anisol (1,0 ml, 4:3:1 V/V/V) behandelt. Nach 5,5-stündigem Mischen auf einem Orbitalsschüttler unter Stickstoff wurde der Überstand mittels Absaugen entfernt und das Harz wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 1,0 ml) gewaschen. Das Harz wurde mit 37 % wässriges Formaldehyd-Essigsäure-Tetrahydrofuran-Trifluoressigsäure (1,0 ml, 1:1:5:0,025 V/V/V/V) behandelt und 4,5 Stunden lang auf einem Orbitalsschüttler unter Stickstoff gemischt. Der Überstand wurde mittels Absaugen abgenommen, und das Harz wurde mit Tetrahydrofuran (3 × 0,5 ml) gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden unter Stickstoff abgeblasen. Der Rückstand wurde in Methanol (0,5 ml) aufgenommen, filtriert und direkt auf ein 3 ml-Supelco<sup>TM</sup>-LC18-Umkehrphasen-Extraktionsrörchen ("Supelco<sup>TM</sup> LC-18 reverse Phase extraction tube") aufgegeben, welches mit Wasser vorkonditioniert worden war, und es wurde nacheinander mit 3 ml von jeweils 10 % MeOH-Wasser, 30 % MeOH-Wasser, 60 % MeOH-Wasser und 90 % MeOH-Wasser eluiert. Die Produkt-enthaltenden Fraktionen (DC) wurden vereinigt und unter Erhalt der Titelverbindung (0,0114 g, 77 %) als farbloses Glas zur Trockne eingedampft. DC (AcOH-MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1:1:20) R<sub>f</sub> = 0,23. MS (ES) für C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (MG 421,49): positiv 444 (M+Na), 460 (M+K); negativ 420 (M-H), 534 (M+TFA).

## Beispiele 114-127

**[0206]** Ausgehend von (3S)-3-[N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure-(tert.-butyl)estersemicarbazonyl-4-[2'-(4-ethylphenoxyacetyl)]aminomethylpolystyrol (siehe Beispiel 113, Teil A) und den Verfahren folgend, die in Beispiel 113, Teil B beschrieben wurden, wurden auch die unten in Tabelle 11 gezeigten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 11

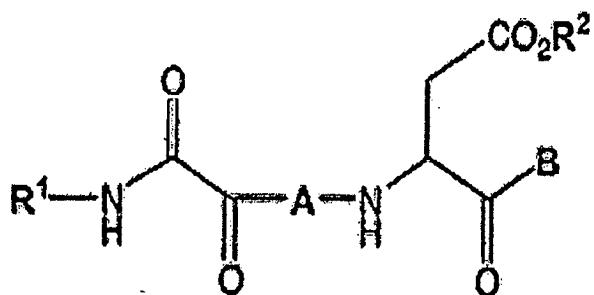


Bsp.	R <sup>1</sup>	Formel	MG	MS(ES)	
				pos.	neg.
114	Ph	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	363.37	386(M+Na) 402(M+K)	362(M-H)
115	PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	377.40	400(M+Na)	376(M-H)
116	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	391.42	414(M+Na) 430(M+K)	390(M-H) 504(M+TFA)
117	(2-CF <sub>3</sub> )Ph	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	431.37	454(M+Na)	430(M-H)
118	(2-t-Bu)Ph	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	419.48	442(M+Na) 458(M+K)	418(M-H) 532(M+TFA)
119	(2-Ph)Ph	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	439.47	462(M+Na) 478(M+K)	438(M-H) 552(M+TFA)
120	(2-PhCH <sub>2</sub> )Ph	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	453.49	476(M+Na) 492(M+K)	452(M-H) 566(M+TFA)
121	(2-PhO)Ph	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	455.47	478(M+Na) 494(M+K)	454(M-H) 568(M+TFA)
122	2-Naphthyl	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	413.43	436(M+Na) 452(M+K)	412(M-H) 526(M+TFA)
123	1-Naphthyl	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	413.43	436(M+Na) 452(M+K)	412(M-H) 526(M+TFA)
124	4-Cl-1-Naphthyl	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	447.87	470/472 (M+Na) 486/488 (M+K)	446/448 (M-H)
125	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	417.46	440(M+Na) 456(M+K)	416(M-H) 530(M+TFA)
126	1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	417.46	440(M+Na) 456(M+K)	416(M-H) 530(M+TFA)
127	(1-Naphthyl)CH <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	427.46	450(M+Na) 466(M+K)	426(M-H) 540(M+TFA)

**[0207]** Obwohl die Erfindung unter Bezugnahme auf die oben bereitgestellten Beispiele beschrieben wurde, sollte sie so verstanden werden, dass verschiedene Modifikationen gemacht werden können, ohne dass der Geist der Erfindung verlassen wird. Demgemäß wird die Erfindung nur durch die Ansprüche beschränkt.

#### Patentansprüche

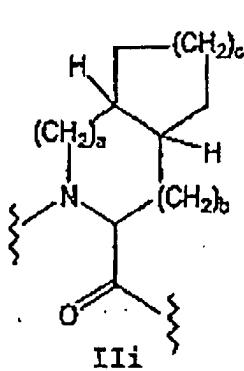
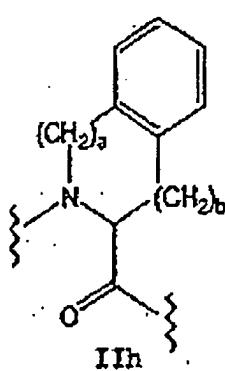
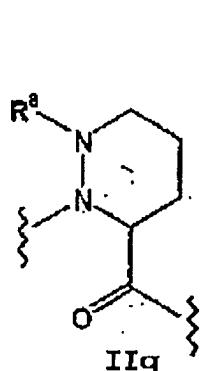
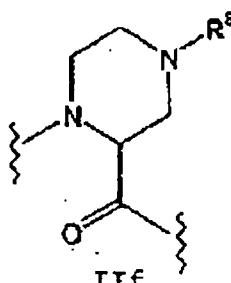
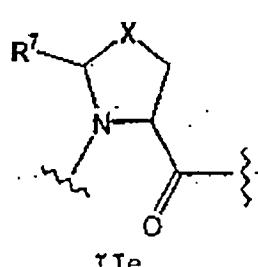
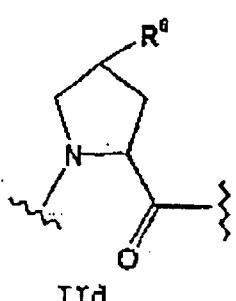
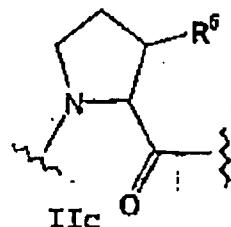
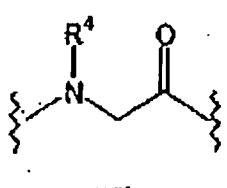
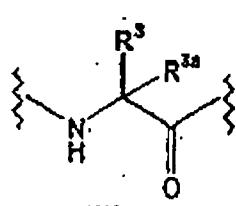
1. Verbindung der folgenden Formel



Formel I

worin

A für eine natürliche oder nicht-natürliche Aminosäure der Formeln IIa-i:

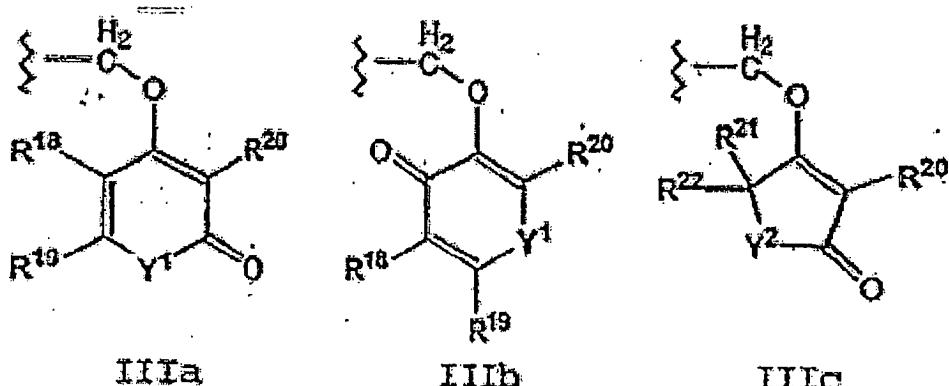


steht,

B für ein Wasserstoffatom, ein Deuteriumatom, Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, 2-Benzooxazolyl, substituiertes 2-Oxazolyl,  $(CH_2)_n$ Cycloalkyl,  $(CH_2)_n$  Phenyl,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl),  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl),  $(CH_2)_n$ (substituiertes 1- oder 2-Naphthyl)  $(CH_2)_n$ (Heteroaryl),  $(CH_2)_n$ (substituiertes Heteroaryl), Halomethyl,  $CO_2R^{12}$ ,  $CONR^{13}R^{14}$ ,  $CH_2ZR^{15}$ ,  $CH_2OCO(Aryl)$ ,  $CH_2OCO(Heteroaryl)$  oder  $CH_2OPO(R^{16})R^{17}$  steht,

worin Z für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht, oder

B für eine Gruppe der Formeln IIIa bis IIIc steht:



R<sup>1</sup> für Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, (Heteroaryl)alkyl, substituiertes (Heteroaryl)alkyl, R<sup>1a</sup>(R<sup>1b</sup>)N oder R<sup>1c</sup>O steht; und  
 R<sup>2</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, oder substituiertes (1- oder 2-Naphthyl)alkyl steht;

und worin:

R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, substituiertes (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, (Heteroaryl)alkyl oder substituiertes (Heteroaryl)alkyl, mit der Maßgabe, dass R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> nicht beide für Wasserstoff stehen können,

R<sup>1c</sup> für Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, substituiertes (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, (Heteroaryl)alkyl oder substituiertes (Heteroaryl)alkyl steht;

R<sup>3</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOR<sup>9</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(C=NH)NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>10</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sup>11</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(Heteroaryl) steht, wobei Heteroaryl folgende Reste einschließt: Pyridyl, Thienyl und Thiophenyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Triazinyl, Tetrazolyl und Idozolyl.

Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Triazinyl, Tetrazolyl und Idolyl; R<sup>3a</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht oder R<sup>3</sup> und R<sup>3a</sup> zusammen für (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub> stehen, wobei d für eine ganze Zahl von 2 bis 6 steht; R<sup>4</sup> für Phenyl, substituiertes Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (substituiertes Phenyl), Cycloalkyl oder benzokon-

R für Phenyl, substituierten Phenyl,  $(CH_2)_m$ Phenyl,  $(CH_2)_m$ (substituiertes Phenyl), Cycloalkyl oder benzokondensiertes Cycloalkyl steht;

$R^5$  für Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(CH_2)_n$ Cycloalkyl,  $(CH_2)_n$ Phenyl,  $(CH_2)_n$ substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) steht;

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Fluor, Oxo, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl), OR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup> oder NHCOR<sup>9</sup> steht;  
 R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Oxo, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl,

$(\text{CH}_2)_n$ Phenyl,  $(\text{CH}_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $(\text{CH}_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) steht;

R<sup>8</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) oder COR<sup>9</sup> steht;

R<sup>9</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>substituiertes Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl), OR<sup>12</sup> oder NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> steht:

$R^1$  für  $(CH_2)_n$  (substituiertes Phenyl),  $(CH_2)_n$  (1- oder 2-Naphthyl), OR' oder NR" R' steht,  $R^{10}$  für Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl,  $(CH_2)_n$ Cycloalkyl,  $(CH_2)_n$  Phenyl,  $(CH_2)_n$  (substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$  (1- oder 2-Naphthyl) steht:

$(CH_2)_n$ Phenyl,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) steht,  $R^{11}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl,  $(CH_2)_n$ Cycloalkyl,  $(CH_2)_n$ Phenyl,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) steht;  $R^{12}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl,  $(CH_2)_n$ Cycloalkyl,  $(CH_2)_n$ Phenyl,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) steht.

R<sup>13</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, 2-Naphthyl) steht;

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(s-

oder  $R^{13}$  und  $R^{14}$  zusammen einen 5-7-gliedrigen carbozyklischen oder heterozyklischen Ring wie Morphin

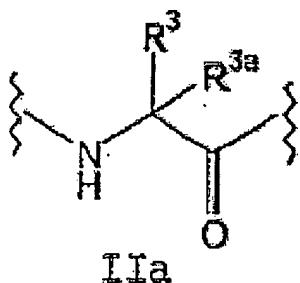
oder R<sup>1</sup>- und R<sup>2</sup>-zusammen einen S-, oder N-substituiertes Piperazin bilden:

R<sup>15</sup> für Phenyl, substituierten Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, Heteroaryl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(Heteroaryl) steht:

$R^{16}$  und  $R^{17}$  unabhängig voneinander für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl oder (Cycloalkyl)alkyl stehen;

$R^{18}$  und  $R^{19}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(CH_2)_n$ Phenyl,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $R^{18}$  und  $R^{19}$  für  $-(CH=CH)_2-$  stehen;  
 $R^{20}$  für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(CH_2)_n$ Phenyl,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) steht;  
 $R^{21}$ ,  $R^{22}$  und  $R^{23}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl stehen;  
 $X$  für  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$ ,  $(CH_2)_3$  oder  $S$  steht;  
 $Y^1$  für  $O$  oder  $NR^{23}$  steht;  
 $Y^2$  für  $CH_2$ ,  $O$  oder  $NR^{23}$  steht;  
 $a$  für 0 oder 1 steht und  $b$  für 1 oder 2 steht, mit der Maßgabe, dass, falls  $a$  für 1 steht, dann  $b$  für 1 steht;  
 $c$  für 1 oder 2 steht, mit der Maßgabe, dass, falls  $c$  für 1 steht,  $a$  dann für 0 und  $b$  für 1 stehen;  
 $m$  für 1 oder 2 steht; und  
 $n$  für 1, 2, 3 oder 4 steht;  
und die pharmazeutisch verträglichen Salze davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin A für



steht,

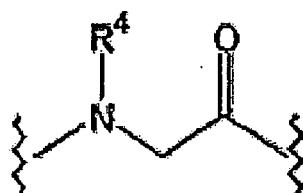
wobei vorzugsweise

$R^3$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(CH_2)_n$ NH<sub>2</sub>,  $(CH_2)_m$ OR<sup>10</sup>,  $(CH_2)_m$ SR<sup>11</sup>,  $(CH_2)_n$ Cycloalkyl,  $(CH_2)_n$ Phenyl,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl) steht; und

$R^{3a}$  für Wasserstoff steht,

und wobei insbesondere bevorzugt  $R^3$  für Methyl, Isopropyl, Isobutyl, Cyclohexylmethyl, t-Butyl, Cyclohexyl oder Phenyl steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin A für

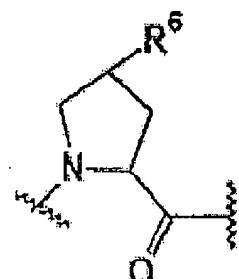


**IIb**

steht,

wobei vorzugsweise  $R^4$  für Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(CH_2)_m$ Phenyl,  $(CH_2)_m$ (substituiertes Phenyl), Cycloalkyl oder 2-Indanyl steht.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin A für

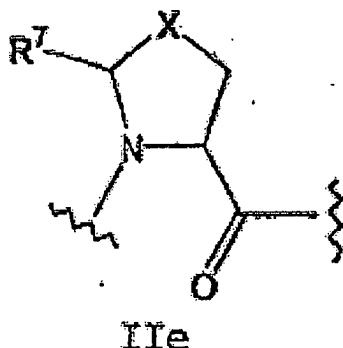


**IIc**

steht, wobei vorzugsweise  $R^6$  für Wasserstoff, Fluor, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl,

$(\text{CH}_2)_n$ Cycloalkyl,  $(\text{CH}_2)_n$ Phenyl,  $(\text{CH}_2)_n$ (substituiertes Phenyl),  $(\text{CH}_2)_n$ (1 oder 2-Naphthyl), OR<sup>10</sup> oder SR<sup>11</sup> steht.

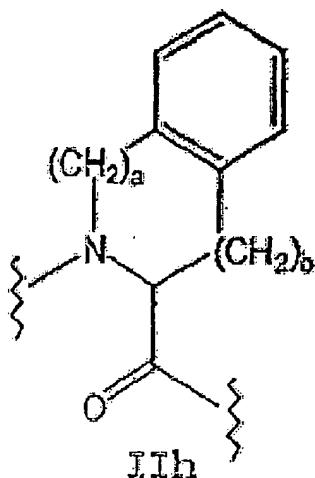
5. Verbindung nach Anspruch 1, worin A für



steht, wobei vorzugsweise

R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Oxo, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; und X = CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> oder S steht.

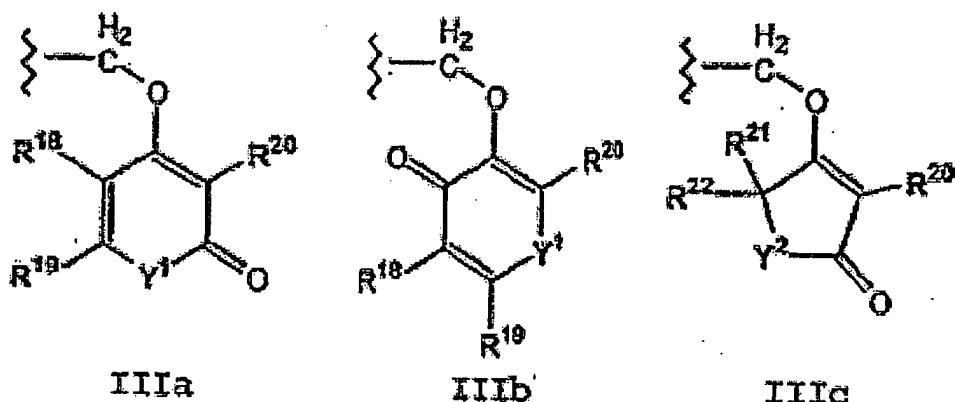
6. Verbindung nach Anspruch 1, worin A für



steht, worin vorzugsweise a für 0 steht.

7. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin b für Wasserstoff, 2-Benzoxazolyl, substituiertes 2-Oxazolyl, CH<sub>2</sub>ZR<sup>15</sup>, CH<sub>2</sub>OCO(Aryl) oder CH<sub>2</sub>OPO(R<sup>16</sup>)R<sup>17</sup> steht und worin Z ein Wasserstoff- oder Schwefelatom bedeutet.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin B für

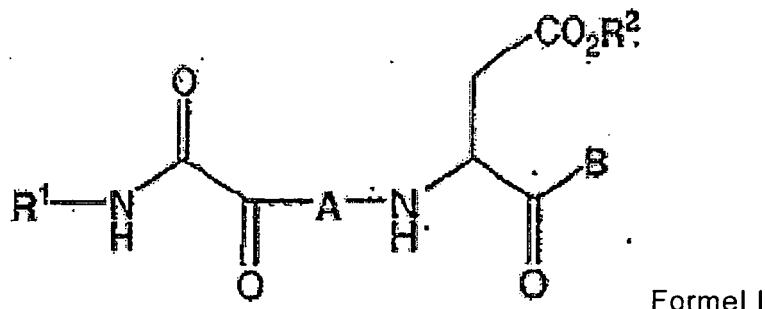


steht, worin vorzugsweise R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl oder Phenyl stehen oder worin R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> zusammen für -(CH=CH)<sub>2</sub>- stehen.

9. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R<sup>1</sup> für Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, Heteroaryl oder (Heteroaryl)alkyl steht. Verbindung nach Anspruch 1, worin B für CH<sub>2</sub>O(2,3,5,6-Tetrafluorphenyl) steht.

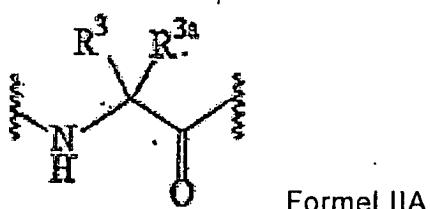
10. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sup>1</sup> für 1-Naphthyl steht und auch A für Valin steht und/oder B für CH<sub>2</sub>O(2,3,5,6-Tetrafluorphenyl) steht.

11. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel I



worin

A für die folgende Formel IIa:



steht,

B für Wasserstoff, Halomethyl, CH<sub>2</sub>ZR<sup>15</sup> steht, worin Z für Wasserstoff oder CH<sub>2</sub>OPOR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> steht, R<sup>1</sup> für Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, (Heteroaryl)alkyl, substituiertes (Heteroaryl)alkyl oder R<sup>1a</sup>(R<sup>1b</sup>)N steht;

R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> für Phenyl stehen;

R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht;

R<sup>3</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht;

R<sup>3a</sup> für Wasserstoff steht;

R<sup>15</sup> für substituiertes Phenyl steht; und

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Phenyl stehen oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

12. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>1</sup> für Phenyl steht.

13. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>1</sup> für substituiertes Phenyl steht.

14. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für Halophenyl steht.

15. Verbindung nach Anspruch 15, worin R<sup>1</sup> für 2-Fluorphenyl steht.

16. Verbindung nach Anspruch 15, worin R<sup>1</sup> für 2-Chlorphenyl steht.

17. Verbindung nach Anspruch 15, worin R<sup>1</sup> für 2-Bromphenyl steht.

18. Verbindung nach Anspruch 15, worin R<sup>1</sup> für Iodphenyl steht.

19. Verbindung nach Anspruch 15, worin R<sup>1</sup> für 4-Fluorphenyl steht.

20. Verbindung nach Anspruch 15, worin R<sup>1</sup> für 4-Chlorphenyl steht.

21. Verbindung nach Anspruch 15, worin R<sup>1</sup> für 4-Bromphenyl steht.
22. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für Difluorphenyl steht.
23. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für 2,6-Dichlorphenyl steht.
24. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für Tetrachlorphenyl steht.
25. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für 2-Trifluormethylphenyl steht.
26. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für 3-Trifluormethylphenyl steht.
27. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für Alkoxyphenyl steht.
28. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für Di(alkoxy)phenyl steht.
29. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für Biphenyl steht.
30. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für tert.-Butylphenyl steht.
31. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für di-tert.-Butylphenyl steht.
32. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für (Methylphenyl)phenyl steht.
33. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für (Alkoxyphenyl)phenyl steht.
34. Verbindung nach Anspruch 14, worin R<sup>1</sup> für (Naphthyl)phenyl steht.
35. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>1</sup> für Naphthyl steht.
36. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>1</sup> für substituiertes Naphthyl steht.
37. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>1</sup> für Phenylalkyl steht.
38. Verbindung nach Anspruch 38, worin R<sup>1</sup> für Benzyl steht.
39. Verbindung nach Anspruch 38, worin R<sup>1</sup> für -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Phenyl steht.
40. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>1</sup> für substituiertes Phenylalkyl steht.
41. Verbindung nach Anspruch 41, worin R<sup>1</sup> für tert.-Butylbenzyl steht.
42. Verbindung nach Anspruch 41, worin R<sup>1</sup> für -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(2-Fluorphenyl) steht.
43. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>1</sup> für Cycloalkyl steht.
44. Verbindung nach Anspruch 44, worin Cycloalkyl einen bizyklischen Ring darstellt.
45. Verbindung nach Anspruch 45, worin der bizyklische Ring teilweise ungesättigt ist.
46. Verbindung nach Anspruch 44, worin Cycloalkyl einen trizyklischen Ring bedeutet.
47. Verbindung nach Anspruch 47, worin der trizyklische Ring teilweise ungesättigt ist.
48. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>1</sup> (1- oder 2-Naphthyl)alkyl ist.
49. Verbindung nach Anspruch 49, worin R<sup>1</sup> -CH<sub>2</sub>(1-Naphthyl) ist.
50. Verbindung nach Anspruch 49, worin R<sup>1</sup> -CH<sub>2</sub>(2-Naphthyl) ist.

51. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>1</sup> Heteroaryl ist.
52. Verbindung nach Anspruch 52, worin R<sup>1</sup> Pyridyl ist.
53. Verbindung nach Anspruch 52, worin R<sup>1</sup> Pyrazinyl ist.
54. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>1</sup> R<sup>1a</sup>(R<sup>1b</sup>)N ist.
55. Verbindung nach Anspruch 12, worin B Wasserstoff ist.
56. Verbindung nach Anspruch 12, worin B Halomethyl ist.
57. Verbindung nach Anspruch 57, worin B –CH<sub>2</sub>F ist.
58. Verbindung nach Anspruch 12, worin B –CH<sub>2</sub>ZR<sup>15</sup> ist.
59. Verbindung nach Anspruch 59, worin R<sup>15</sup> einen Phenylrest bedeutet, der mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert ist.
60. Verbindung nach Anspruch 60, worin R<sup>15</sup> für Dihalophenyl steht.
61. Verbindung nach Anspruch 60, worin R<sup>15</sup> für Trihalophenyl steht.
62. Verbindung nach Anspruch 60, worin R<sup>15</sup> für Tetrahalophenyl steht.
63. Verbindung nach Anspruch 59, worin R<sup>15</sup> einen Phenylrest bedeutet, der mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiert ist.
64. Verbindung nach Anspruch 64, worin R<sup>15</sup> für Difluorphenyl steht.
65. Verbindung nach Anspruch 64, worin R<sup>15</sup> für 2,4,6-Trifluorphenyl steht.
66. Verbindung nach Anspruch 64, worin R<sup>15</sup> für 2,3,5,6-Tetrafluorphenyl steht.
67. Verbindung nach Anspruch 12, worin 6 für CH<sub>2</sub>OPOR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> steht.
68. Verbindung nach Anspruch 68, worin R<sup>16</sup> für Methyl steht.
69. Verbindung nach Anspruch 68, worin R<sup>16</sup> für Phenyl steht.
70. Verbindung nach Anspruch 68, worin R<sup>17</sup> für Phenyl steht.
71. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>3</sup> für Methyl steht.
72. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>3</sup> für Ethyl steht.
73. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>3</sup> für Isopropyl steht.
74. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>3</sup> für tert-Butyl steht.
75. Verbindung nach Anspruch 12, wobei die Verbindung folgende ist:  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Benzylphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(Benzyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Phenoxyphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthylmethyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(4-Chlor-1-naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Anthryl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(Phenethyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(Phenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;

(3S)-3-[N-(N'-(2-Phenylphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(4-n-Heptylphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthynoxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(1-Adamantanyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(4-Fluorophenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Methoxyphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(N"-N""-Diphenylamino)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(4-Pyridinyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Pyrazinyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(Benzhydryl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(3-Phenoxyphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-tert.-Butylphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Pyridinyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2,3,5,6-Tetrafluor-4-pyridinyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Iodphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2,6-Difluorophenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2,5-Di-tert.-Butylphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(5-Indanyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(Methyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(n-Heptyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(tert.-Octyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(Cyclohexyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(5-Phenyl-3-Pyrazolyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2,3,4,5-Tetrafluorophenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2,3,4,6-Tetrafluorophenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2,3,5,6-Tetrachlorophenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Benzimidazolyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',6'-difluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',4',6'-trifluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(diphenylphosphinyloxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(methylphenylphosphinyloxy)-4-oxopentansäure; oder  
 (3RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-5-fluor-4-oxopentansäure;

76. Verbindung nach Anspruch 12, wobei die Verbindung folgende ist:

(3S)-3-[N-(N'-(Phenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Phenylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Benzylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthylmethyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Phenoxyphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(3-Phenoxyphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(4-Phenylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(Benzhydryl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-Phenylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2'-fluorophenoxy)-4-oxopentansäure;  
 (3S)-3-[N-(N'-(2-tert.-Butylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2'-fluorophenoxy)-4-oxopentansäure;

(3S)-3-[N-(N'-(2-Phenylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(diphenylphosphinyloxy)-4-oxopentansäure; oder  
(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthylmethyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(diphenylphosphinyloxy)-4-oxopentansäure.

77. Verbindung nach Anspruch 12, wobei die Verbindung folgende ist:

(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-(2',4',6'-trifluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)(tert.-butyl)glycinyl]amino-5-(2',3',5',6'-Tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)norleucinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)(tert.-butyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-(methylphenylphosphinyloxy)-4-oxopentansäure;  
(3RS)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-fluor-4-oxopentansäure; oder  
(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-5-(diphenylphosphinyloxy)-4-oxopentansäure;

78. Verbindung nach Anspruch 12, wobei die Verbindung folgende ist:

(3S)-3-[N-(N'-(2-(1-H-Tetrazol-5-yl)phenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(1-Adamantanyl)phenyl)oxamyl]valinyl]amino-4-oxobutansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(Phenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(Benzyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(Phenethyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(2-Phenoxyphenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(2-Naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure;  
(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthylmethyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure; oder  
(3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)leucinyl]amino-4-oxobutansäure;

79. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(2-Fluor-4-Iodphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure handelt.

80. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(2-Chlorphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure handelt.

81. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(2-Bromphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure handelt.

82. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(2-Fluorphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure handelt.

83. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(2-Trifluormethylphenyl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure handelt.

84. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(1-Anthryl)oxamyl)valinyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure handelt.

85. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(2-tert.-Butylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure handelt.

86. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(2-Trifluormethylphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure handelt.

87. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(2,6-Difluorphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure handelt.

88. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(1-Naphthyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure handelt.

89. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(4-Methoxyphenyl)oxamyl)alaninyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorphenoxy)-4-oxopentansäure handelt.

nyl]amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorophenoxy)-4-oxopentansäure handelt.

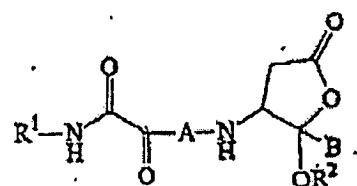
90. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(2-Trifluormethylphenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure handelt.

91. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(2-tert.-Butylphenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure handelt.

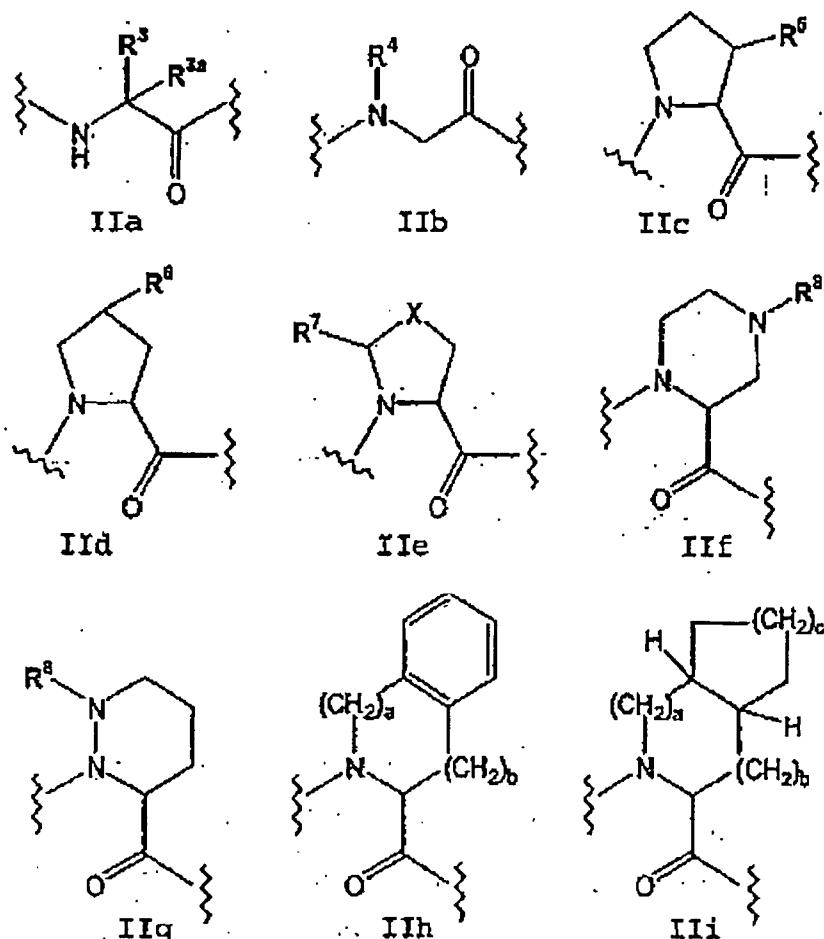
92. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(2-Benzylphenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure handelt.

93. Verbindung nach Anspruch 12, bei der es sich um (3S)-3-[N-(N'-(2-Phenylphenyl)oxamyl)valinyl]amino-4-oxobutansäure handelt.

94. Verbindung der folgenden Formel:



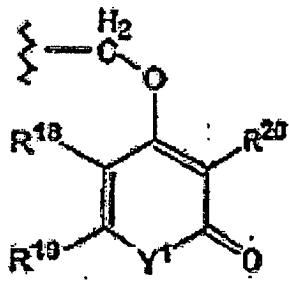
worin A für eine natürliche oder nicht-natürliche Aminosäure der Formel IIa-i steht,



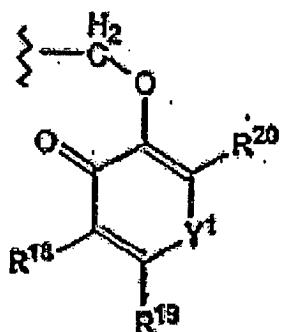
steht,

B für ein Wasserstoffatom, ein Deuteriumatom, Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, 2-Benzoxazolyl, substituiertes 2-Oxazolyl,  $(CH_2)_n$ Cycloalkyl,  $(CH_2)_n$  Phenyl,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl),  $(CH_2)_n$ (1- oder 2-Naphthyl),  $(CH_2)_n$ (substituiertes 1- oder 2-Naphthyl)  $(CH_2)_n$ (Heteroaryl),  $(CH_2)_n$ (substituiertes Heteroaryl), Halomethyl,  $CO_2R^{12}$ ,  $CONR^{13}R^{14}$ ,  $CH_2ZR^{15}$ ,  $CH_2OCO(Aryl)$ ,  $CH_2OCO(Heteroaryl)$  oder  $CH_2OPO(R^{16})R^{17}$  steht,

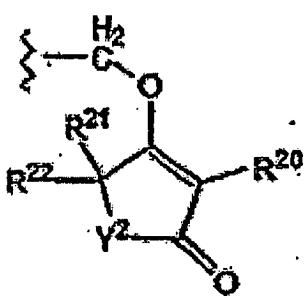
worin Z für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht, oder  
B für eine Gruppe der Formel IIIa bis IIIc steht:



IIIa



IIIb



IIIc

R<sup>1</sup> für Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, (Heteroaryl)alkyl, substituiertes (Heteroaryl)alkyl, R<sup>1a</sup>(R<sup>1b</sup>)N oder R<sup>1c</sup>O steht; und

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, steht;

und worin:

R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, substituiertes (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, (Heteroaryl)alkyl oder substituiertes (Heteroaryl)alkyl, mit der Maßgabe, dass R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> nicht beide für Wasserstoff stehen können,

R<sup>1c</sup> für Alkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, substituiertes (1- oder 2-Naphthyl)alkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, (Heteroaryl)alkyl, oder substituiertes (Heteroaryl)alkyl steht;

R<sup>3</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOR<sup>9</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(C=NH)NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>10</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sup>11</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(Heteroaryl) steht, wobei Heteroaryl folgende Reste einschließt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Triazinyl, Tetrazolyl und Idolyl;

R<sup>3a</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht oder R<sup>3</sup> und R<sup>3a</sup> zusammen für (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>- stehen, wobei d für eine ganze Zahl von 2 bis 6 steht;

R<sup>4</sup> für Phenyl, substituiertes Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(substituiertes Phenyl), Cycloalkyl oder benzokondensiertes Cycloalkyl steht;

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) steht;

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Fluor, Oxo, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl), OR<sup>10</sup>, SR<sup>11</sup> oder NHCOR<sup>9</sup> steht;

R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Oxo, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) steht;

R<sup>8</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) oder COR<sup>9</sup> steht;

R<sup>9</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl), OR<sup>12</sup> oder NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> steht;

R<sup>10</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) steht;

R<sup>11</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) steht;

R<sup>12</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) steht;

R<sup>13</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) steht;

R<sup>14</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht;

oder R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> zusammen einen 5-7-gliedrigen carbozyklischen oder heterozyklischen Ring wie Morphin oder N-substituiertes Piperazin bilden;

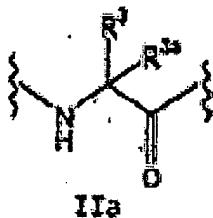
R<sup>15</sup> für Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, Heteroaryl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(substituiertes Phenyl), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(1- oder 2-Naphthyl) oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(Heteroaryl) steht;

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl. Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl oder (Cycloalkyl)alkyl stehen;

$R^{18}$  und  $R^{19}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(CH_2)_n$ Phenyl,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) oder  $R^{18}$  und  $R^{19}$  für  $-(CH=CH)_2$  stehen;  
 $R^{20}$  für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl,  $(CH_2)_n$ Phenyl,  $(CH_2)_n$ (substituiertes Phenyl) steht;  
 $R^{21}$ ,  $R^{22}$  und  $R^{23}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl stehen;  
X für  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$ ,  $(CH_2)_3$  oder S steht;  
Y<sup>1</sup> für O oder NR<sup>23</sup> steht;  
Y<sup>2</sup> für CH<sub>2</sub>, O oder NR<sup>23</sup> steht;  
a für 0 oder 1 steht und b für 1 oder 2 steht, mit der Maßgabe, dass, falls a für 1 steht, dann b für 1 steht;  
c für 1 oder 2 steht, mit der Maßgabe, dass, falls c für 1 steht, a dann für 0 und b für 1 stehen;  
m für 1 oder 2 steht; und  
n für 1, 2, 3 oder 4 steht;  
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

95. Verbindung nach Anspruch 1, worin

$R^1$  für substituiertes Phenyl steht;  
 $R^2$  für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht  
B für Wasserstoff steht;  
A für die folgende Formel IIA:



steht;

$R^3$  für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht; und  
 $R^{3a}$  für Wasserstoff steht.

96. Verbindung nach Anspruch 96, worin R<sup>1</sup> für Trihalophenyl steht.

97. Verbindung nach Anspruch 96, worin R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht.

98. Verbindung nach Anspruch 96, worin R<sup>2</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht.

99. Verbindung nach Anspruch 96, worin R<sup>2</sup> für Ethyl steht.

100. Pharmazeutisches Mittel enthaltend einen Verbindung nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

101. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 101 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung einer Autoimmunerkrankung, einer inflammatorischen Erkrankung oder einer neurodegenerativen Erkrankung, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge des Mittels an einen Patienten, der dieses benötigt.

102. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 101 zur Anwendung in einem Verfahren zur Prävention einer ischaemischen Verletzung bei einem Patienten, der an einer entsprechenden Erkrankung leidet, die mit einer ischaemischen Verletzung assoziiert ist, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge des Mittels an einen Patienten, der dieses bedarf.

103. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 101 zur Anwendung in einem Verfahren zum Entwickeln von hematopoetischen Zellpopulationen oder zur Verstärkung deren Überlebens umfassend das In-Kontakt-Bringen der Zellen mit einer wirksamen Menge des pharmazeutischen Mittels.

104. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 104, bei dem die Zellpopulationen Granulozyten, Motozyten, Erythrozyten, Lymphozyten oder Blutplättchen zum Einsatz in Zelltransfusionen darstellen.

105. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 101 zur Anwendung in einem Verfahren zur Verlängerung der Lebensfähigkeit eines Organs, das einem Donor entnommen worden ist, oder von isolierten Zellen, die aus

einem Organ abstammen, zum Zwecke eines zukünftigen Transplantationsverfahrens, wobei das Verfahren umfasst das Anwenden einer wirksamen Menge des pharmazeutischen Mittels auf das Organ oder auf die isolierten Zellen zur Verlängerung der Lebensfähigkeit davon im Vergleich mit dem unbehandelten Organ oder den isolierten Zellen.

106. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 106, wobei das Organ ein intaktes Organ ist.

107. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 106, wobei die isolierten Zellen Langerhans-Inseln-Zellen, dopaminerige Neuronen, Blutzellen oder hematopoetische Zellen sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen