



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 25 581 T2** 2006.04.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 062 210 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 25 581.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/05124**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 909 935.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/046248**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.03.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **16.09.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.12.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.06.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.04.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 243/02** (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

77327 P 09.03.1998 US

(73) Patentinhaber:

**Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, Mass.,
US**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**WANNAMAKER, W., Marion, Stow, US;
CHARIFSON, Paul, Framingham, US; LAUFFER,
J., David, Stow, US; MULLICAN, D., Michael,
Needham, US**

(54) Bezeichnung: **1,2-DIAZEPANDERIVATE ALS INHIBITOREN DES INTERLEUKIN-1BETA UMWANDELNDEN ENZYMS**

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

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

Beschreibung**TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungsklassen, welche Caspase-Inhibitoren sind, insbesondere Inhibitoren von Interleukin-1 β umwandelndem Enzym („ICE“). Diese Erfindung betrifft auch Arzneimittel, umfassend diese Verbindungen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Arzneimittel sind besonders gut zur Hemmung der Caspaseaktivität geeignet und können infolgedessen vorteilhafterweise als Mittel gegen durch Interleukin-1 („IL-1“), Apoptose, Interferon- γ -induzierenden Faktor (IGIF) oder Interferon- γ („INF- γ “) vermittelte Erkrankungen, einschließlich entzündlicher Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, destruktiver Knochenerkrankungen, proliferativer Störungen, infektiöser Erkrankungen und degenerativer Erkrankungen verwendet werden. Diese Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der Caspaseaktivität und zur Senkung der IGIF-Produktion und IFN- γ -Produktion und Verfahren zur Behandlung von durch Interleukin-1, Apoptose und Interferon- γ vermittelten Erkrankungen. Diese Erfindung betrifft auch Verfahren zum Herstellen der erfindungsgemäßen Verbindungen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Interleukin 1 („IL-1“) ist ein bedeutendes proentzündliches und immunregulatorisches Protein, das Fibroblastendifferenzierung und -proliferation, die Produktion von Prostaglandinen, Kollagenase und Phospholipase durch Synovialzellen und Chondrocyten, basophile und eosinophile Degranulation und neutrophile Aktivierung stimuliert. Oppenheim, J. H. et al., *Immunology Today*, 7, Seiten 45 – 56 (1986). Als derartiges ist es an der Pathogenese chronischer und akuter entzündlicher Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen beteiligt. Zum Beispiel ist IL-1 bei rheumatoider Arthritis ein Vermittler sowohl von Entzündungssymptomen als auch der Zerstörung des Knorpelproteoglycans in befallenen Gelenken. Wood, D. D. et al., *Arthritis Rheum*, 26, 975 (1983); Pettipher, E. J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 295 (1986); Arend, W. P. und Dayer, J. M., *Arthritis Rheum*, 38, 151 (1995). IL-1 ist auch ein sehr starkes Knochenresorptionsmittel. Jandiski, J. J., *J. Oral Path* 17, 145 (1988); Dewhirst, F. E. et al., *J. Immunol.*, 8, 2562 (1985). Bei destruktiven Knochenerkrankungen wie zum Beispiel Osteoarthritis und multiplem Myelom wird es alternativ als "Osteoklast aktivierender Faktor" bezeichnet. Bataille, R. et al., *Int. J. Clin. Lab. Res.*, 21 (4), 283 (1992). Bei bestimmten proliferativen Störungen wie zum Beispiel akuter myologener Leukämie und multiplem Myelom kann IL-1 Tumorzellwachstum und -adhäsion fördern. Bani, M. R., *J. Natl. Cancer Inst.*, 83, 123 (1991); Vidal-Vanaclocha, F., *Cancer Res.*, 54, 2667 (1994). Bei diesen Störungen stimuliert IL-1 auch die Produktion anderer Cytokine wie zum Beispiel IL-6, das die Tumorentwicklung modulieren kann (Tartour et al., 25 *Cancer Res.*, 54, S. 6243 (1994)). IL-1 wird vorwiegend durch periphere Blutmonocyten als Teil der Entzündungsantwort produziert und kommt in zwei verschiedenen Agonistenformen, IL-1 α und IL-1 β , vor. Mosely, B. S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84, Seiten 4572 – 4576 (1987); Lonnemann, G. et al., *Eur. J. Immunol.*, 19, Seiten 1531 – 1536 (1989).

[0003] IL-1 β wird als biologisch inaktiver Vorläufer, pIL-1 β synthetisiert. pIL-1 β fehlt eine herkömmliche Leadersequenz und wird nicht durch eine Signalpeptidase prozessiert. March, C. J., *Nature*, 315, Seiten 641 – 647 (1985). Stattdessen wird pIL-1 β durch das Interleukin-1 β umwandelnde Enzym („ICE“) zwischen Asp-116 und Ala-117 gespalten, um das in menschlichem Serum und Gelenkschmiere gefundene biologisch aktive C-terminale Fragment zu produzieren. Sleath, P. R. et al., *J. Biol. Chem.*, 265, Seiten 14526 – 14528 (1992); A. D. Howard et al., *J. Immunol.*, 147, Seiten 2964 – 2969 (1991). ICE ist eine hauptsächlich in Monocyten lokalisierte Cysteinprotease. Es wandelt Vorläufer-pIL-1 β in die reife Form um. Black, R. A. et al., *FEBS Lett.*, 247, Seiten 386 – 390 (1989); Kostura, M. J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, Seiten 5227 – 5231 (1989). Auch ist das Bearbeiten durch ICE für den Transport von reifem IL-1 β durch die Zellmembran notwendig.

[0004] ICE ist ein Mitglied einer Familie von homologen Enzymen, die Caspasen genannt werden. Diese Homologen weisen Sequenzähnlichkeiten in den Regionen des aktiven Zentrums der Enzyme auf. Derartige Homologe (Caspasen) schließen TX (oder ICE_{rel-II} oder ICH-2) (Faucheu et al., *EMBO J.*, 14, S. 1914 (1995); Kamens J. et al., *J. Biol. Chem.*, 270, S. 15250 (1995); Nicholson et al., *J. Biol. Chem.*, 270, 15870 (1995)), TY (oder ICE_{rel-III}) (Nicholson et al., *J. Biol. Chem.*, 270, S. 15870 (1995); ICH-1 (oder Nedd-2) (Wang, L. et al., *Cell*, 78, S. 739 (1994)), MCH-2 (Fernandes-Alnemri, T. et al., *Cancer Res.*, 55, S. 2737 (1995), CPP32 (oder YAMA oder Apopain) (Fernandes-Alnemri, T. et al., *J. Biol. Chem.*, 269, S. 30761 (1994); Nicholson, D. W. et al., *Nature*, 376, S. 37 (1995)) und CMH-1 (oder MCH-3) (Lippke et al., *J. Biol. Chem.*, (1996); Fernandes-Alnemri, T. et al., *Cancer Res.*, (1995)) ein.

[0005] Jedes dieser ICE-Homologen, ebenso wie ICE selbst, ist, wenn es in transfizierten Zelllinien überex-

primiert wird, in der Lage, Apoptose hervorzurufen. Hemmung von einem oder mehreren dieser Homologen mit dem Peptidyl-ICE-Inhibitor Tyr-Val-Ala-Asp-Chlormethylketon führt zur Hemmung der Apoptose in primären Zellen oder Zelllinien. Lazebnik et al., *Nature*, 371, S. 346 (1994).

[0006] Caspasen scheinen auch an der Regulation des programmierten Zelltods oder Apoptose beteiligt zu sein. Yuan, J. et al., *Cell*, 75, Seiten 641 – 652 (1993); Miura, M. et al., *Cell* 75, Seiten 653 – 660 (1993); Nett-Fioralisi, M. A. et al, *J. Cell Biochem.*, 17B, S. 117 (1993). Insbesondere wird geglaubt, dass ICE oder ICE-Homologe mit der Regulation von Apoptose bei neurodegenerativen Erkrankungen wie zum Beispiel Alzheimer- und Parkinson-Krankheit in Zusammenhang stehen. Marx, J. und M. Baringa, *Science*, 259, Seiten 760 – 762 (1993); Gagliardini, V. et al, *Science*, 263, Seiten 826 – 828 (1994). Therapeutische Anwendungen zur Hemmung von Apoptose können die Behandlung von Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Schlaganfall, Myocardinfarkt, spinaler Atrophie und Alterung einschließen.

[0007] Von ICE ist gezeigt worden, dass es in bestimmten Gewebetypen Apoptose (programmierter Zelltod) vermittelt. Steller, H., *Science*, 267, S. 1445 (1995); Whyte, M. und Evan, G., *Nature*, 376, S. 17 (1995); Martin, S. J. und Green, D. R., *Cell*, 82, S. 349 (1995); Alnemri, E. S. et al., *J. Biol. Chem.*, 270, S. 4312 (1995); Yuan, J. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 7, S. 211 (1995). Eine transgene Maus mit einer Disruption des ICE-Gens hat eine unzureichende Fas-vermittelte Apoptose (Kuida, K. et al., *Science*, 267, 2000 (1995)). Diese ICE-Aktivität ist verschieden von seiner Rolle als Proenzym für pro-IL-1 β . Es ist denkbar, dass in bestimmten Gewebetypen die Hemmung von ICE nicht die Sekretion von reifem IL-1 β beeinflussen kann, aber Apoptose hemmen kann.

[0008] Enzymatisch aktives ICE ist zuvor als ein aus zwei Untereinheiten, p20 und p10 (Molekulargewicht von 20 kDa bzw. 10 kDa), bestehendes Heterodimer beschrieben worden. Diese Untereinheiten sind durch einen Aktivierungsmechanismus, der autokatalytisch ist, aus einem 45 kDa Proenzym (p45) über eine p30 Form abgeleitet. Thornberry, N. A. et al., *Nature*, 356, Seiten 768 – 774 (1992). Das ICE Proenzym ist in mehrere funktionelle Domänen eingeteilt worden: eine Prodomäne (p14), eine p22/20-Untereinheit, ein Polypeptid-Linker und eine p10-Untereinheit. Thornberry et al., *supra*; Casano et al., *Genomics*, 20, Seiten 474 – 481 (1994).

[0009] p45 in ganzer Länge ist durch seine cDNA und Aminosäuresequenzen gekennzeichnet worden. PCT-Patentanmeldungen WO 91/15577 und WO 94/00154. Die p20- und p10-cDNA und Aminosäuresequenzen sind auch bekannt. Thornberry et al., *supra*. ICE aus Maus und Ratte ist auch sequenziert und cloniert worden. Sie weisen große Aminosäure- und Nucleinsäure-Sequenzhomologie zu menschlichem ICE auf. Miller, D. K. et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 696, Seiten 133 – 148 (1993); Molineaux, S. M. et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 90, Seiten 1809 – 1813 (1993). Die dreidimensionale Struktur von ICE ist in atomarer Auflösung durch Röntgenkristallographie bestimmt worden. Wilson, K. P. et al., *Nature*, 370, Seiten 270 – 275 (1994). Das aktive Enzym kommt als ein Tetramer aus zwei p20- und zwei p10-Untereinheiten vor.

[0010] Kürzlich sind ICE und andere Mitglieder der ICE/CED-3-Familie mit der Umwandlung von pro-IGIF in IGIF oder mit der Produktion von IFN- γ in vivo in Verbindung gebracht worden (PCT-Anmeldung PCT/US96/20843, eingereicht am 20.12.96, veröffentlicht am 26.06.97 unter der Veröffentlichungsnr. WO 97/22619, welche hierin durch Bezugnahme aufgenommen ist). IGIF wird in vivo als das Vorläuferprotein „pro-IGIF“ synthetisiert.

[0011] Der Interferon-gamma induzierende Faktor (IGIF) ist ein annähernd 18 kDa-Polypeptid, das die T-Zell-Produktion von Interferon-gamma (IFN- γ) stimuliert. IGIF wird in vivo durch aktivierte Kupfferzellen und Makrophagen produziert und wird aus derartigen Zellen nach Stimulierung durch Endotoxin ausgeführt. Daher würde eine Verbindung, welche die IGIF Produktion senkt, als ein Inhibitor derartiger T-Zell-Stimulierung nützlich sein, welches wiederum die Mengen der IFN- γ Produktion durch diese Zellen verringern würde.

[0012] IFN- γ ist ein Cytokin mit immunmodulatorischen Wirkungen auf eine Vielfalt von Immunzellen. Insbesondere ist IFN- γ an der Macrophagenaktivierung und der Th1-Zellselektion beteiligt (F. Belardelli, *APMIS*, 103, S. 161 (1995)). IFN- γ übt seine Wirkungen zum Teil durch das Modulieren der Expression von Genen durch die STAT- und IRF-Signalwege aus (C. Schindler und J. E. Darnell, *Ann. Rev. Biochem.*, 64, S. 621 (1995); T. Taniguchi, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 121, S. 516 (1995)).

[0013] Mäuse, denen IFN- γ oder sein Rezeptor fehlt, haben multiple Defekte in der Immunzellfunktion und sind resistent gegen endotoxischen Schock (S. Huang et al., *Science*, 259, S. 1742 (1993); D. Dalton et al., *Science*, 259, S. 1739 (1993); B. D. Car et al., *J. Exp. Med.*, 179, S. 1437 (1994)). Zusammen mit IL-12 scheint IGIF ein starker Induktor der IFN- γ Produktion durch T-Zellen zu sein (H. Okamura et al., *Infection and Immu-*

nity, 63, S. 3966 (1995); H. Okamura et al., Nature, 378, S. 88 (1995); S. Ushio et al., J. Immunol., 156, S. 4274 (1996)). US 5,716,926 offenbart neue Verbindungsklassen, welche ICE-Inhibitoren, Arzneimittel sind, umfassend jene Verbindungen, und ihre Verwendung zur Behandlung von durch IL-1 vermittelten Erkrankungen.

[0014] Von IFN- γ ist gezeigt worden, dass es zu der Pathologie beiträgt, die mit einer Vielfalt von entzündlichen, infektiösen Autoimmunstörungen und -erkrankungen in Zusammenhang steht. Daher würden Verbindungen, die zur Senkung der IFN- γ Produktion in der Lage sind, nützlich sein, um die Wirkungen von mit IFN- γ in Beziehung stehenden Pathologien zu verbessern.

[0015] Folglich würden Zusammensetzungen und Verfahren, die in der Lage sind, die Umwandlung von pro-IGIF in IGIF zu regulieren, bei der Senkung der IGIF- und IFN- γ -Produktion in vivo und daher zur Verbesserung der schädlichen Wirkungen dieser Proteine, welche zu Störungen und Erkrankungen beim Menschen beitragen, nützlich sein.

[0016] Caspase-Inhibitoren stellen eine Verbindungsklasse dar, die zur Kontrolle von Entzündung oder Apoptose oder beidem nützlich ist. Peptid- und Peptidyl-Inhibitoren von ICE sind beschrieben worden. PCT-Patentanmeldungen WO 91/15577; WO 93/05071; WO 93/09135; WO 93/14777 und WO 93/16710; und Europäische Patentanmeldung 0 547 699. Von derartigen Peptidyl-Inhibitoren von ICE ist beobachtet worden, dass sie die Produktion von reifem IL-1 β in einem Maus-Entzündungsmodell (vide infra blockieren und Wachstum von Leukämiezellen in vitro unterdrücken (Estrov et al., Blood 84, 380a (1994)). Dennoch sind derartige Inhibitoren auf Grund ihrer peptischen Natur typischerweise durch unerwünschte pharmakologische Eigenschaften gekennzeichnet, wie zum Beispiel geringe zelluläre Penetration und zelluläre Aktivität, geringe orale Absorption, geringe Stabilität und schnellen Metabolismus. Plattner, J. J. und D. W. Norbeck, in Drug Discovery Technologies, C. R. Clark und W. H. Moos, Hrsg. (Ellis Horwood, Chichester, England, 1990), Seiten 92 – 126. Dies hat ihre Entwicklung in wirksame Arzneistoffe behindert.

[0017] Auch von Nicht-Peptidyl-Verbindungen ist berichtet worden, dass sie ICE in vitro hemmen. PCT-Patentanmeldung WO 95/26958; US-Patent 5,552,400; Dolle et al., J. Med. Chem., 39, Seiten 2438 – 2440 (1996). Dennoch ist nicht klar, ob diese Verbindungen die geeigneten pharmakologischen Profile, um therapeutisch nützlich zu sein, aufweisen.

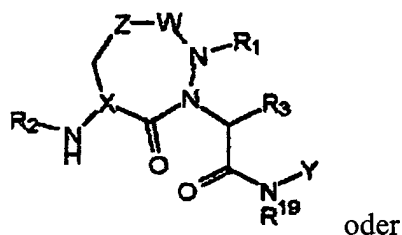
[0018] Folglich besteht ein Bedarf für Verbindungen, die Caspasen wirksam hemmen können, zur Verwendung als Mittel zur Prävention und Behandlung chronischer und akuter Formen von durch IL-1 vermittelten Erkrankungen, Apoptose, durch IGIF oder IFN- γ vermittelten Erkrankungen ebenso wie von entzündlichen, Autoimmun-, destruktiven Knochen-, proliferativen, infektiösen oder degenerativen Erkrankungen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

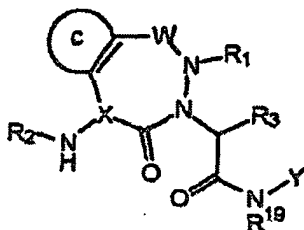
[0019] Die vorliegende Erfindung stellt neue Verbindungsklassen und pharmazeutisch verträgliche Derivate davon bereit, die als Inhibitoren von Caspasen, insbesondere als Inhibitoren von ICE nützlich sind. Diese Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen therapeutischen oder vorbeugenden Mitteln wie zum Beispiel Antibiotika, Immunmodulatoren oder anderen entzündungshemmenden Mitteln zur Behandlung oder zur Vorbeugung von durch IL-1, Apoptose, IGIF oder IFN- γ vermittelten Erkrankungen verwendet werden. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bindung an das aktive Zentrum von ICE und zur Hemmung der Aktivität dieses Enzyms in der Lage.

[0020] Es ist eine Hauptaufgabe dieser Erfindung, neue Verbindungsklassen, die durch die Formeln

(I)



(II)



dargestellt sind, bereitzustellen,
wobei die unterschiedlichen Substituenten hierin beschrieben werden.

[0021] Diese Erfindung stellt auch Zusammensetzungen, umfassend die durch die Formeln (I) und (II) dargestellten Verbindungen, ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder zur Prävention unterschiedlicher Störungen und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen bereit.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0022] Um die hierin beschriebene Erfindung verständlicher zu machen, wird die folgende detaillierte Beschreibung dargelegt.

[0023] Die folgenden Abkürzungen und Definitionen werden die Anmeldung hindurch verwendet.

Abkürzungen

Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
n-Bu	normal-Butyl
DMF	Dimethylformamid
DIEA	N,N-Diisopropylethylamin
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl
HBTU	O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HOBT	1-Hydroxybenzotriazolhydrat
MeOH	Methanol
TFA	Trifluoressigsäure

[0024] Der Begriff „Caspase“ bezeichnet ein Enzym, das ein Mitglied der Enzymfamilie ist, die ICE einschließt (siehe H. Hara, Natl. Acad. Sci., 94, Seiten 2007 – 2012 (1997)).

[0025] Die Begriffe „HBV“, „HCV“ und „HGV“ bezeichnen das Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus bzw. Hepatitis-G-Virus.

[0026] Der Begriff „K_i“ bezeichnet ein numerisches Maß der Wirksamkeit einer Verbindung beim Hemmen der Aktivität eines Zielenzyms wie zum Beispiel ICE. Niedrige K_i-Werte spiegeln höhere Wirksamkeit wider. Der K_i-Wert ist ein durch das Anpassen experimentell bestimmter Geschwindigkeitsdaten an enzymkinetische Standardgleichungen abgeleiteter Wert (siehe I. H., Segel, Enzyme Kinetics, Wiley-Interscience, 1975).

[0027] Der Begriff „Interferon gamma induzierender Faktor“ oder „IGIF“ bezeichnet einen Faktor, welcher zur Stimulierung der endogenen Produktion von IFN-γ in der Lage ist.

[0028] Der Begriff „Caspase-Inhibitor“ bezeichnet eine Verbindung, die in der Lage ist, eine nachweisbare Hemmung einer oder mehrerer Caspasen zu zeigen. Der Begriff „ICE Inhibitor“ bezeichnet eine Verbindung, die in der Lage ist, eine nachweisbare Hemmung von ICE und gegebenenfalls einer oder mehrerer zusätzlicher Caspasen zu zeigen. Die Hemmung dieser Enzyme kann unter Verwendung der beschriebenen und hierin durch Bezugnahme aufgenommenen Verfahren bestimmt werden. Der Fachmann erkennt, dass ein in vivo-Enzyminhibitor nicht notwendigerweise ein in vitro-Enzyminhibitor ist. Zum Beispiel zeigt eine Prodrugform einer Verbindung üblicherweise wenig oder keine Aktivität bei in vitro-Analysen. Derartige Prodrugformen können im Patienten durch metabolische oder andere biochemische Verfahren verändert werden, um in vivo einen En-

zyminhibitor bereitzustellen. Der Begriff „Cytokin“ bezeichnet ein Molekül, welches Wechselwirkungen zwischen Zellen vermittelt.

[0029] Der Begriff „Zustand“ bezeichnet jegliche Erkrankung, Störung oder Wirkung, die schädliche biologische Folgen bei einem Untersuchungsobjekt erzeugt.

[0030] Der Begriff „Untersuchungsobjekt bzw. Individuum“ bezeichnet ein Tier oder ein oder mehrere Zellen, die von einem Tier stammen. Vorzugsweise ist das Tier ein Säuger, am meisten bevorzugt ein Mensch. Die Zellen können in jeglicher Form sein, einschließlich in Geweben zurückgehaltener Zellen, Zellhaufen, immortalisierter Zellen, transfizierter oder transformierter Zellen und Zellen, die von einem Tier stammen, das physisch oder phänotypisch verändert worden ist, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0031] Der Begriff „Patient“ bezeichnet, wie in dieser Anmeldung verwendet, jeglichen Säuger, vorzugsweise Menschen.

[0032] Der Begriff „Alkyl“ bezeichnet einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält.

[0033] Der Begriff „Alkenyl“ bezeichnet einen geradkettigen oder verzweigten, ungesättigten Kohlenwasserstoff, der 2 bis 6 Kohlenstoffatome und mindestens eine Doppelbindung enthält.

[0034] Der Begriff „Alkynyl“ bezeichnet einen geradkettigen oder verzweigten, ungesättigten Kohlenwasserstoff, der 2 bis 6 Kohlenstoffatome und mindestens eine Dreifachbindung enthält.

[0035] Der Begriff „Cycloalkyl“ bezeichnet ein mono- oder polycyclisches, nicht aromatisches Kohlenwasserstoffringsystem, das gegebenenfalls ungesättigte Bindungen in dem Ringsystem enthält. Beispiele schließen Cyclohexyl, Adamantyl und Norbornyl ein.

[0036] Der Begriff „Aryl“ bezeichnet ein mono- oder polycyclisches Ringsystem, das 6, 10, 12 oder 14 Kohlenstoffatome enthält, wobei mindestens ein Ring des Ringsystems aromatisch ist. Die Arylreste dieser Erfindung sind gegebenenfalls einzeln oder mehrfach mit R^{17} substituiert. Beispiele von Arylringsystemen schließen Phenyl, Naphthyl und Tetrahydronaphthyl ein.

[0037] Der Begriff „Heteroaryl“ bezeichnet ein mono- oder polycyclisches Ringsystem, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome enthält, und wobei mindestens ein Ring des Ringsystems aromatisch ist. Heteroatome sind Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff. Die Heteroarylreste dieser Erfindung sind gegebenenfalls einzeln oder mehrfach mit R^{17} substituiert.

[0038] Der Begriff „heterocyclisch“ bezeichnet ein mono- oder polycyclisches Ringsystem, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome enthält, wobei das mono- oder polycyclische Ringsystem gegebenenfalls ungesättigte Bindungen enthalten kann, aber nicht aromatisch ist. Heteroatome sind unabhängig voneinander Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff.

[0039] Der Begriff „Alkylaryl“ bezeichnet einen Alkylrest, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome des Alkylrestes durch ein oder mehrere Arylreste ersetzt sind.

[0040] Der Begriff „Alkylheteroaryl“ bezeichnet einen Alkylrest, wobei ein Wasserstoffatom des Alkylrestes durch einen Heteroarylrest ersetzt ist.

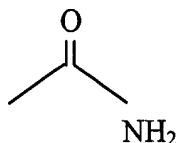
[0041] Der Begriff „substituiert“ bezeichnet den Ersatz eines Wasserstoffatoms in einer Verbindung durch einen Substituentenrest.

[0042] Der Begriff „gerade Kette“ bezeichnet eine zusammenhängende nicht verzweigende Kette kovalent gebundener Atome. Die gerade Kette kann substituiert sein, diese Substituenten sind aber kein Teil der geraden Kette.

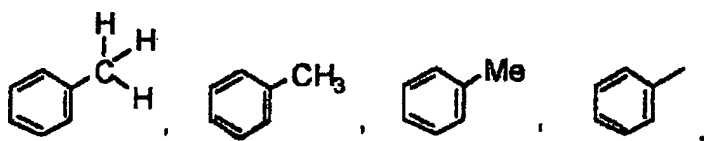
[0043] Der Begriff „Aminosäure-Seitenkette“ bezeichnet den an das α -Kohlenstoffatom gebundenen Substituenten einer natürlichen oder nicht natürlichen α -Aminosäure.

[0044] In chemischen Formeln werden hierin Klammern verwendet, um den Zusammenhang in Molekülen

oder Gruppen zu kennzeichnen. Insbesondere werden Klammern verwendet, um anzuzeigen: 1) dass mehr als ein Atom oder Rest an ein bestimmtes Atom gebunden ist; oder 2) einen Verzweigungspunkt (d. h. das Atom unmittelbar vor der offenen Klammer ist sowohl an das Atom oder den Rest in Klammern als auch an das Atom oder den Rest unmittelbar nach der Klammer gebunden). Ein Beispiel für die erste Verwendungsart ist „N(Alkyl)₂“, was anzeigt, dass zwei Alkylreste an ein N-Atom gebunden sind. Ein Beispiel für die zweite Verwendungsart ist „-C(O)NH₂“, was anzeigt, dass sowohl eine Carbonylgruppe als auch eine Aminogruppe („NH₂“) an das angezeigte Kohlenstoffatom gebunden sind. Ein Rest „-C(O)NH₂“ kann auf andere Weisen dargestellt werden, einschließlich der folgenden Struktur:



[0045] Substituenten können in unterschiedlichen Formen dargestellt werden. Diese unterschiedlichen Formen sind Fachleuten bekannt und können untereinander austauschbar verwendet werden. Zum Beispiel kann ein Methylsubstituent an einem Phenylring in jeglicher der folgenden Formen dargestellt werden:

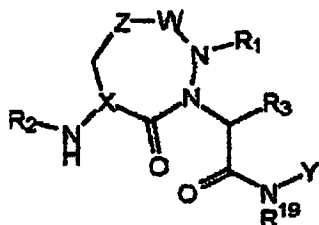


[0046] Unterschiedliche Formen von Substituenten, zum Beispiel Methyl, werden hierin untereinander austauschbar verwendet.

[0047] Wo es nötig ist, werden andere Definitionen in der Beschreibung dargelegt.

Erfindungsgemäße Verbindungen

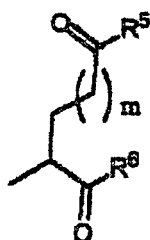
[0048] Die Verbindungen einer erfindungsgemäßen Ausführungsform (A) sind jene der Formel (I):



wobei:

Y

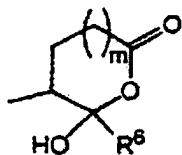
(a)



ist,

mit der Maßgabe, dass wenn R⁵ -OH ist, Y dann auch

(b)



· sein kann;

m 0 oder 1 ist;

W -CH₂-, -(O)-, S(O)₂ oder -S(O) – ist;

X -C(H)-, -C(R⁸)- oder

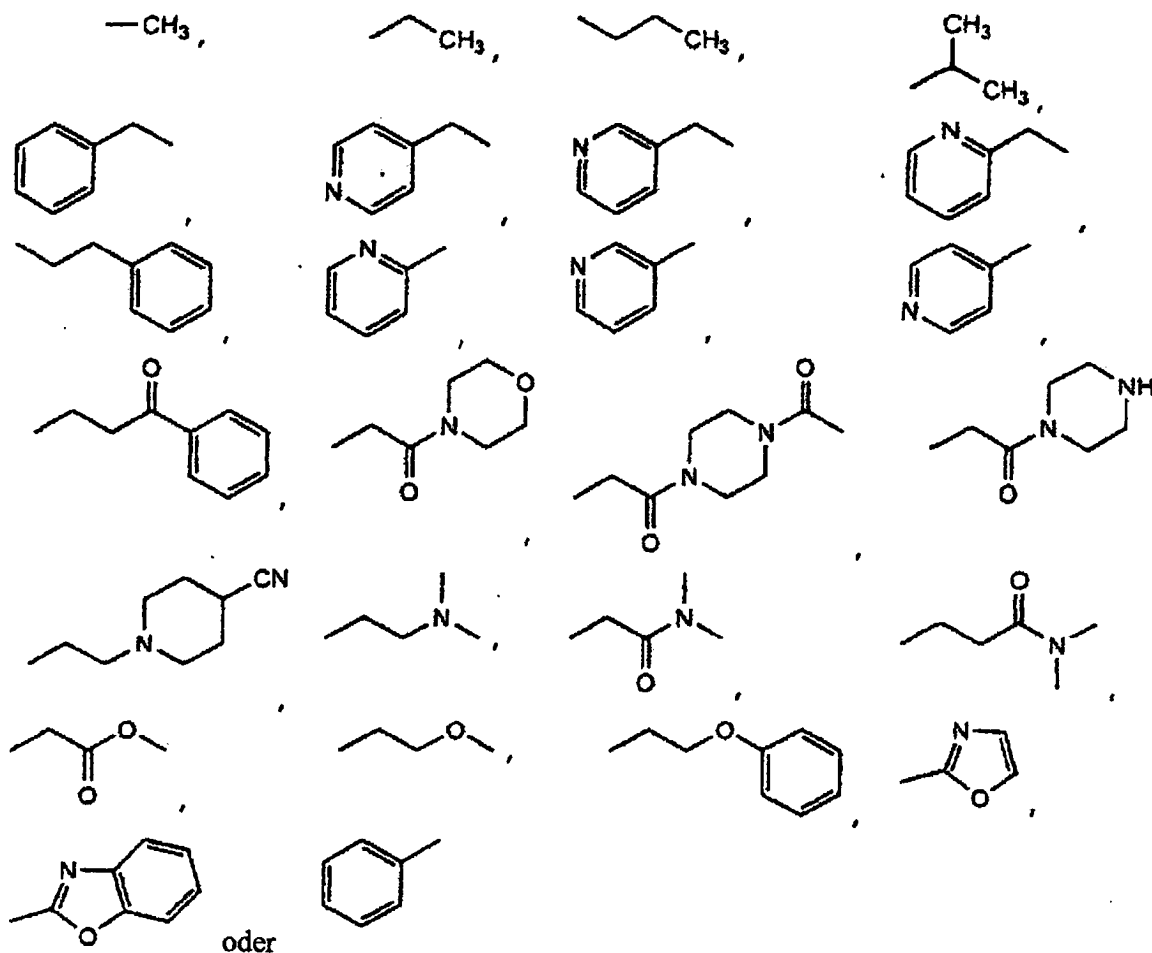


ist;

Z-CH₂-, -O-, -S- oder -N(R¹)- ist, mit der Maßgabe, dass, wenn Z -N(R¹)- ist, dann W -C(O)-, -S(O)₂- oder -S(O)-

ist;

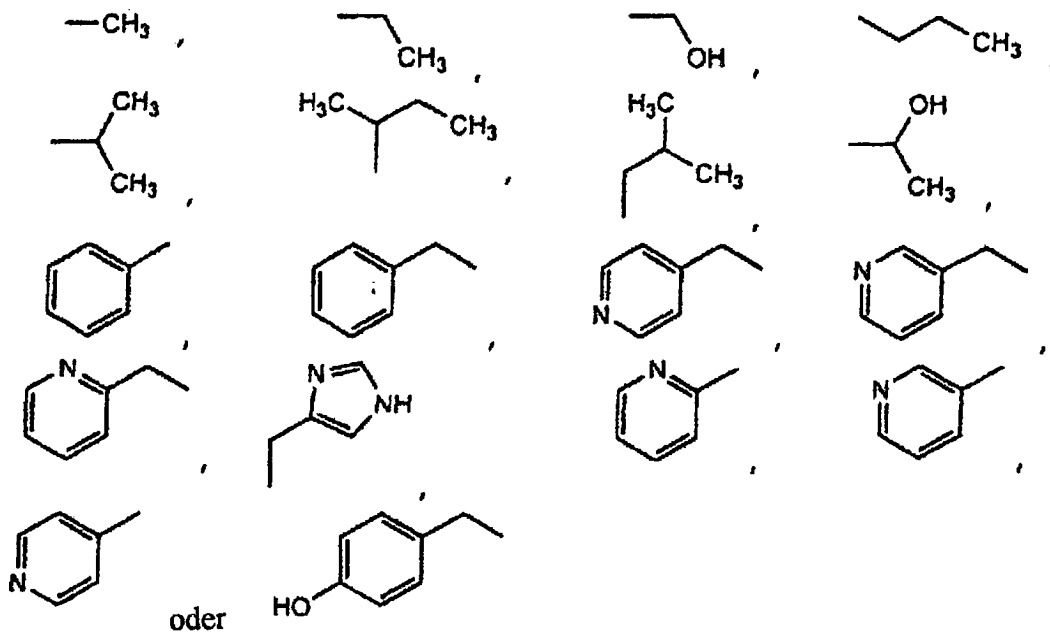
jeder Rest R¹ unabhängig -H, -S(O)₂-CH₃,



ist:

R^2 -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)N(H)R⁸, -S(O)₂N(H)-R⁸, -S(O)N(H)-R⁸, -C(O)C(O)N(H)R⁸, -C(O)CH=CHR⁸, -C(O)CH₂OR⁸, -C(O)CH₂N(H)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -S(O)₂N(R⁸)₂, -S(O)N(R⁸)₂, -(O)C(O)N(R⁸)₂, -C(O)CH₂N(R⁸)₂, -CH₂-R⁸, -CH₂-Alkenyl-R⁸ oder -CH₂-Alkyl-R⁸ ist;

R³ -H, eine Aminosäure-Seitenkette,



jeder Rest R⁴ unabhängig -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -Alkyl, -Cycloalkyl, -Perfluoralkyl, -O-Alkyl, -N(H)Alkyl, -N(Alkyl)₂, -C(O)N(H)Alkyl, -C(O)N(Alkyl)₂, -N(H)C(O)Alkyl, -N(H)C(O)N(H)Alkyl, -N(H)C(O)N(Alkyl)₂, -S-Alkyl, -S(O)₂Alkyl, -S(O)Alkyl, -C(O)Alkyl, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)Alkyl, -CH₂N(Alkyl)₂ oder -N(H)C(O)O-Alkyl ist;

R^5 -OH, -OR⁸ oder -N(H)OH ist:

R^6 -H, $-\text{CH}_2\text{OR}^9$, $-\text{CH}_2\text{SR}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{H})\text{N}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{R}^{13}$ oder $-\text{R}^{14}$ ist;

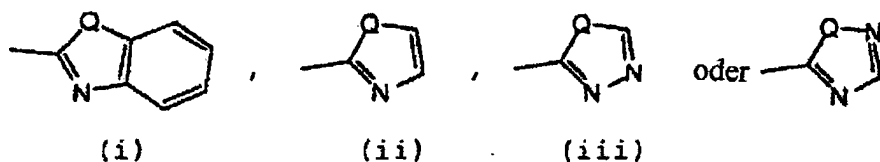
jeder Rest R⁸ unabhängig -Alkyl, -Cycloalkyl, -Aryl, -Heteroaryl, -Heterocyclyl, -Alkylcycloalkyl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl oder -Alkylheterocyclyl ist;

R⁹ -H, -C(O)Aryl, -C(O)Heteroaryl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -Aryl, -Heteroaryl oder -P(O)(R¹⁵)₂, ist:

R¹⁰-Alkylaryl oder -Alkylheteroaryl ist;

jeder Rest R¹¹ unabhängig -H, -Alkyl, -Aryl, -Heteroaryl, -Cycloalkyl, -Alkylaryl oder -Alkylheteroaryl ist;

R¹³ -Alkylaryl oder -Alkylheteroaryl ist:

 R^{14} 

ist,

wobei Q -O- oder -S- ist, jedes Wasserstoffatom in (i) gegebenenfalls durch -R¹⁷ ersetzt ist, und jedes Wasserstoffatom in (ii), (iii) und (iv) gegebenenfalls durch -R¹⁷, -R¹⁸ oder -Alkyl- R¹⁸ ersetzt ist;

jeder Rest R¹⁵ unabhängig -H, -OH, -Alkyl, -Aryl, -Heteroaryl, -Cycloalkyl, -Alkylaryl, Alkylheteroaryl, -O-Alkyl, -O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Alkylaryl oder -O-Alkylheteroaryl;

jeder Rest R¹⁷ unabhängig -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(O)H, -Alkyl, -Cycloalkyl, -Perfluoralkyl, -O-Alkyl, -N(H)Alkyl, -N(Alkyl)₂, -CO₂Alkyl, -C(O)N(H)Alkyl, -C(O)N(Alkyl)₂, -N(H)C(O)Alkyl, -N(H)C(O)N(H)Alkyl, -N(H)C(O)N(Alkyl)₂, -S(O)₂N(H)Alkyl, -S(O)N(H)Alkyl, -S(O)₂N(Alkyl)₂, -S(O)N(Alkyl)₂, -S-Alkyl, -S(O)₂Alkyl, -S(O)Alkyl oder -C(O)Alkyl ist; und

jeder Rest R¹⁸ unabhängig -Aryl, -Heteroaryl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Alkylaryl, -O-Alkylheteroaryl, -N(H)Aryl, -N(Aryl)₂, -N(H)Heteroaryl, -N(Heteroaryl)₂, -N(H)Alkylaryl, -N(Alkylaryl)₂, -N(H)Alkylheteroaryl, -N(Alkylheteroaryl)₂, -S-Aryl, -S-Heteroaryl, -S-Alkylaryl, -S-Alkylheteroaryl, -C(O)Aryl, -C(O)Heteroaryl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, -CO₂Aryl, -CO₂Heteroaryl, -CO₂Alkylaryl, -CO₂Alkylheteroaryl, -C(O)N(H)Aryl, -C(O)N(Aryl)₂, -C(O)N(H)Heteroaryl, -C(O)N(Heteroaryl)₂, -C(O)N(H)Alkylaryl, -C(O)N(Alkylaryl)₂, -C(O)N(H)Alkylheteroaryl, -C(O)N(Alkylheteroaryl)₂, -S(O)₂-Aryl, -S(O)-Aryl, -S(O)₂-Heteroaryl, -S(O)-Heteroaryl, -S(O)₂-Alkylaryl, -S(O)-Alkylaryl, -S(O)₂-Alkylheteroaryl, -S(O)-Alkylheteroaryl, -S(O)₂N(H)-Aryl, -S(O)N(H)-Aryl, -S(O)₂NH-Heteroaryl, -S(O)NH-Heteroaryl, -S(O)₂N(H)-Alkylaryl, -S(O)N(H)-Alkylaryl, -S(O)₂N(H)-Alkylheteroaryl, -S(O)N(H)-Alkylheteroaryl, -S(O)₂N(Aryl)₂, -S(O)N(Aryl)₂, -S(O)₂N(Heteroaryl)₂, -S(O)N(Heteroaryl)₂, -S(O)₂N(Alkylaryl)₂, -S(O)N(Alkylaryl)₂, -S(O)₂N(Alkylheteroaryl)₂.

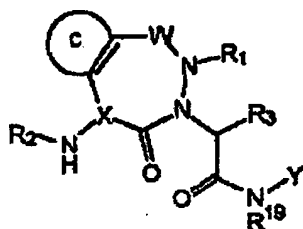
-S(O)N(Alkylheteroaryl)₂, N(H)C(O)N(H)Aryl, -N(H)C(O)N(H)Heteroaryl, -N(H)C(O)N(H)Alkylaryl, -N(H)C(O)N(H)Alkylheteroaryl, -N(H)C(O)N(Aryl)₂, -N(H)C(O)N(Heteroaryl)₂, -N(H)C(O)N(Alkylaryl)₂ oder -N(H)C(O)N(Alkylheteroaryl)₂ ist;

jedes Heteroaryl ein mono- oder polycyclisches Ringsystem ist, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff, enthält und bei dem mindestens ein Ring des Ringsystems aromatisch ist;

jedes Heterocyclyl ein mono- oder polycyclisches Ringsystem ist, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff, enthält, wobei das mono- oder polycyclische Ringsystem gegebenenfalls ungesättigte Bindungen enthalten kann, aber nicht aromatisch ist; und

jedes Cycloalkyl ein mono- oder polycyclisches, nicht aromatisches Kohlenwasserstoff-Ringsystem ist, das gegebenenfalls ungesättigte Bindungen in dem Ringsystem enthalten kann.

[0049] Die Verbindungen einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform (B) sind jene der Formel (II):



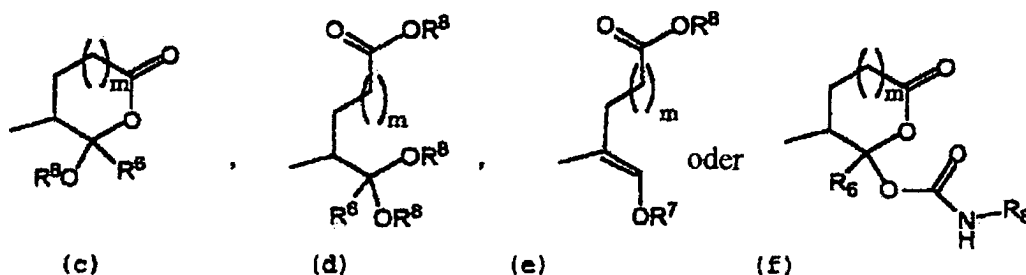
wobei

C ein Arylring ist, wobei jedes an den C-Ring gebundene Wasserstoffatom gegebenenfalls mit -R⁴ substituiert ist; und

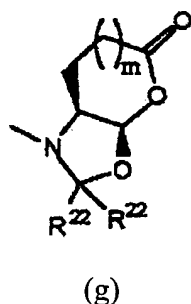
die anderen Substituenten wie vorstehend in Ausführungsform (A) beschrieben sind.

[0050] Die Verbindungen von zwei anderen erfindungsgemäßen Ausführungsformen, (C) und (D), sind jene der Formeln (I) bzw. (II), wobei:

Y (c), (d), (e) oder (f) ist, wenn R¹⁹ ein Wasserstoff ist:



und wenn R¹⁹ kein Wasserstoff ist, bilden R¹⁹ und Y zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Ring (g):



R⁷ -C(O)Alkyl, -C(O)Cycloalkyl, -C(O)Alkenyl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, -C(O)Heterocyclus oder -C(O)Alkylheterocyclus ist;

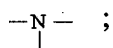
jeder Rest R²² unabhängig -H, -Alkyl, -Aryl, -Heteroaryl, -Cycloalkyl, -Alkylaryl oder -Alkylheteroaryl ist; und die anderen Substituenten wie vorstehend beschrieben sind.

Vorzugsweise:

ist m 0;

ist W -CH₂- oder -C(O)-;

ist X -C(H)- oder



ist Z -CH₂-;

ist R⁵ -OH-;

ist R⁶ -H- oder -R¹⁴;

ist R⁷ -C(O)Alkyl;

ist R⁸ Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopentyl, Phenethyl oder Benzyl; oder

ist R⁹ -C(O)Aryl, -C(O)Heteroaryl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -Aryl oder -Heteroaryl; ist Q O;

ist R¹⁴ (i) substituiert mit -O-Alkyl, -F oder -Cl oder (ii) substituiert mit Phenyl; oder ist C ein Benzoring, wobei jede Wasserstoffbindung an den Ring gegebenenfalls durch -R⁴ ersetzt ist;

Stärker bevorzugt ist R⁶-H.

[0051] In jeder der vorstehenden Ausführungsformen sind die bevorzugten Formen der Formel (I) jene, wobei:

Z -CH₂- ist, W -C(O)- ist und X -C(H)- ist (Ia);

Z -CH₂- ist, W -CH₂- ist und X -C(H)- ist (Ib),

Z -CH₂- ist, W -C(O)- ist und X

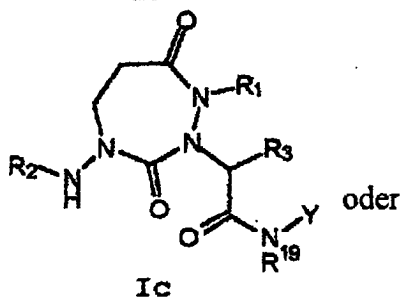
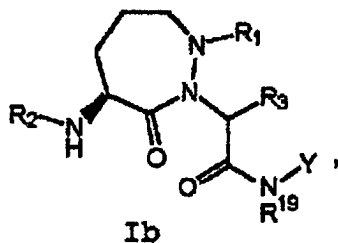
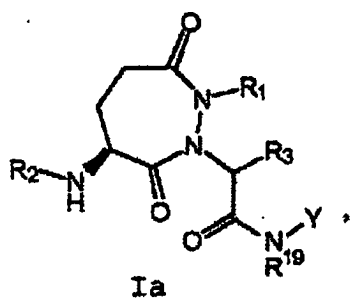


ist (Ic); oder

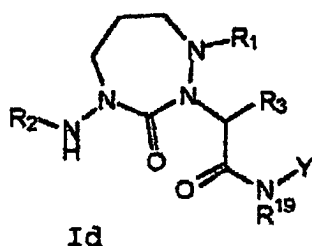
Z -CH₂- ist, W -CH₂- ist und X



ist (Id):



oder



und die anderen Substituenten wie vorstehend beschrieben sind.

[0052] In jeder der vorstehenden Ausführungsformen sind die bevorzugten Formen der Formel (II) jene, wobei:

W -C(O)- ist und X -C(H)- ist (IIa);

W -CH₂- ist und X -C(H)- ist (IIb),

W -C(O)- ist und X



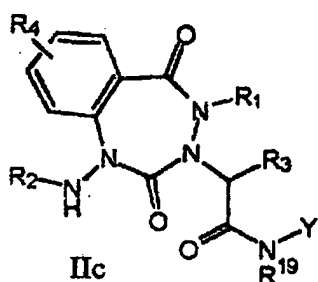
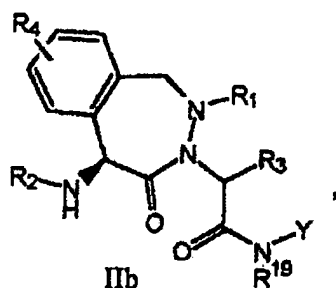
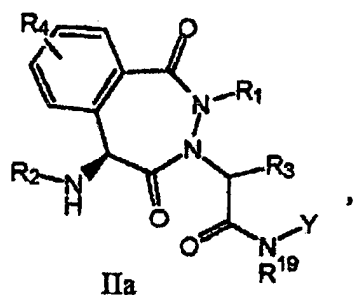
ist (IIc); oder

W -CH₂- ist und X

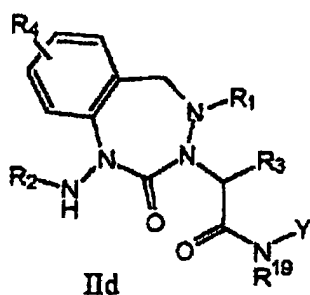


ist (IIc); und

C ein Benzoring ist, wobei jeder an den Ring gebundene Wasserstoff gegebenenfalls durch -R⁴ substituiert ist;

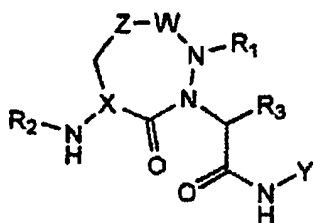


oder



und die anderen Substituenten wie vorstehend beschrieben sind.

[0053] Die Verbindungen einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform (E) sind jene der Formel (I):

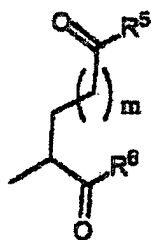


wobei:

wobei:

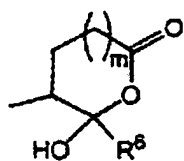
Y

(a)



oder

(b)



ist;

m 0 oder 1 ist;

W -CH₂-, -C(O)-, S(O)₂ oder -S(O)- ist;

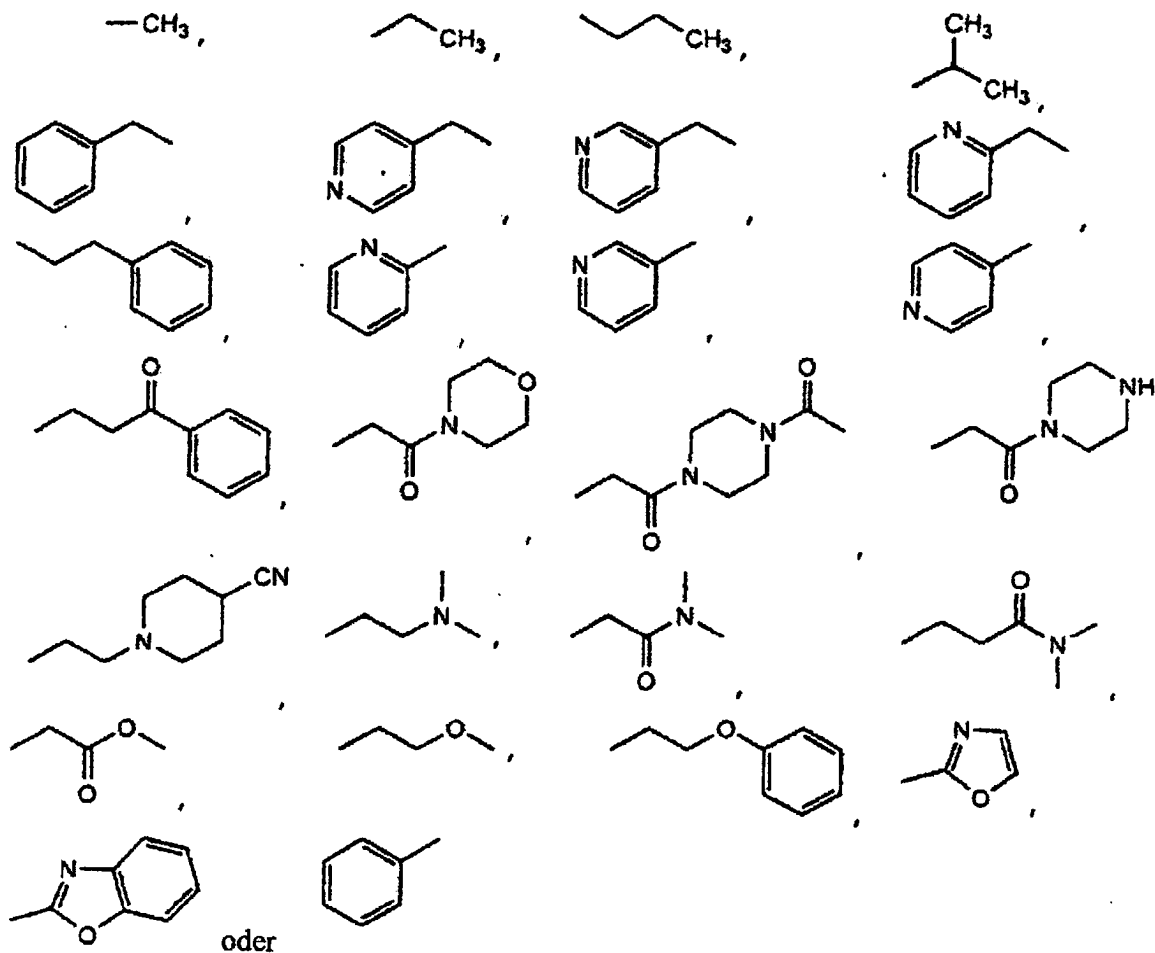
X -C(H)-, -C(R⁶)- oder



ist;

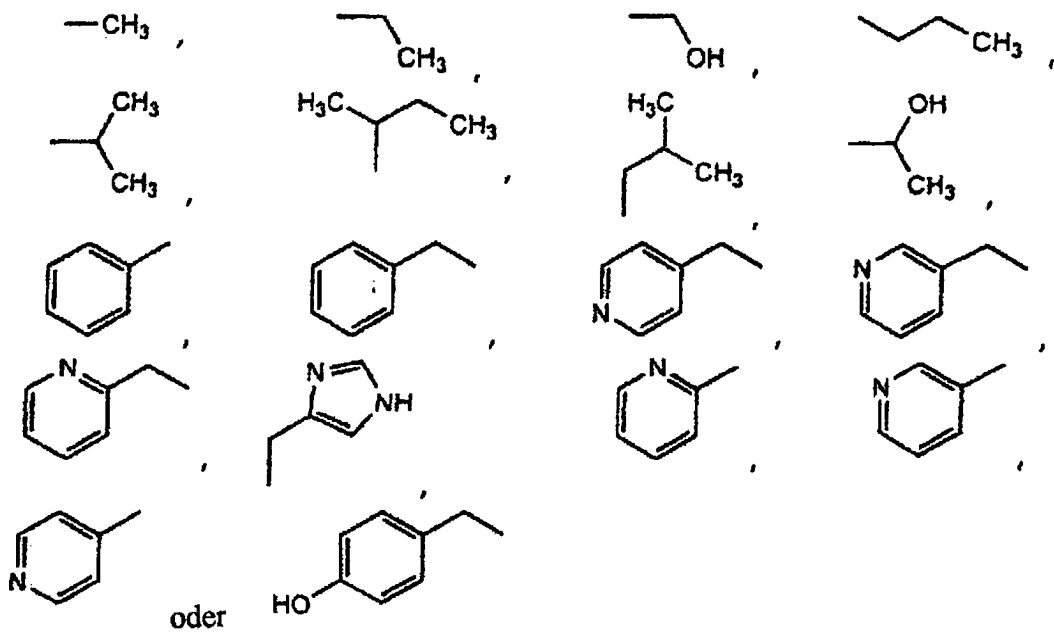
Z -CH₂-, -O-, -S- oder -N(R¹)- ist, mit der Maßgabe, dass, wenn Z -N(R¹)- ist, darin W -C(O)-, -S(O)₂- oder -S(O)- ist;

jeder Rest R¹ unabhängig -H, -S(O)₂-CH₃,



ist;

R^2 -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)N(H)R⁸, -S(O)₂N(H)-R⁸, -S(O)N(H)-R⁸, -C(O)C(O)N(H)R⁸, -C(O)CH=CHR⁸, -C(O)CH₂OR⁸, -C(O)CH₂N(H)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -S(O)₂N(R⁸)₂, -S(O)N(R⁸)₂, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -C(O)CH₂N(R⁸)₂, -CH₂-R⁸, -CH₂-Alkenyl-R⁸ oder -CH₂-Alkynyl-R⁸ ist;
R³-H, eine Aminosäure-Seitenkette,



ist;

jeder Rest R⁴ unabhängig -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -ON, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -Alkyl, -Cycloalkyl, -Perfluoralkyl, -O-Alkyl, -N(H)Alkyl, -N(Alkyl)₂, -C(O)N(H)Alkyl, -C(O)N(Alkyl)₂, -N(H)C(O)Alkyl, -N(H)C(O)N(H)Alkyl, -N(H)C(O)N(Alkyl)₂, -S-Alkyl, -S(O)₂Alkyl, -S(O)Alkyl, -C(O)Alkyl, -CH₂NH₂,

$-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{Alkyl}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Alkyl})_2$ oder $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Alkyl}$ ist;

R^5 $-\text{OH}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{N}(\text{H})\text{OH}$ oder $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{R}^8$ ist;

R^6 $-\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^9$, $-\text{CH}_2\text{SR}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{R}^9$, $-\text{OH}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{H})\text{N}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{O}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{R}^{13}$ oder $-\text{R}^{14}$ ist;

jeder Rest R^8 unabhängig $-\text{Alkyl}$, $-\text{Cycloalkyl}$, $-\text{Aryl}$, $-\text{Heteroaryl}$, $-\text{Heterocyclyl}$, $-\text{Alkylcycloalkyl}$, $-\text{Alkylaryl}$, $-\text{Alkylheteroaryl}$ oder $-\text{Alkylheterocyclyl}$ ist;

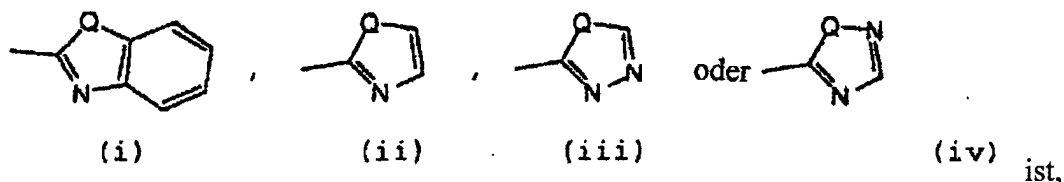
R^9 $-\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Aryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Heteroaryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Alkylaryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{Alkylaryl}$, $-\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{Aryl}$, $-\text{Heteroaryl}$ oder $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{15})_2$ ist;

R^{10} $-\text{Alkylaryl}$ oder $-\text{Alkylheteroaryl}$ ist;

jeder Rest R^{11} unabhängig $-\text{H}$, $-\text{Alkyl}$, $-\text{Aryl}$, $-\text{Heteroaryl}$, $-\text{Cycloalkyl}$, $-\text{Alkylaryl}$ oder $-\text{Alkylheteroaryl}$ ist;

R^{13} $-\text{Alkylaryl}$ oder $-\text{Alkylheteroaryl}$ ist;

R^{14}



wobei Q $-\text{O}-$ oder $-\text{S}-$ ist, jedes Wasserstoffatom in (i) gegebenenfalls durch $-\text{R}^{17}$ ersetzt ist, und jedes Wasserstoffatom in (ii), (iii) und (iv) gegebenenfalls durch $-\text{R}^{17}$, $-\text{R}^{18}$ oder $-\text{Alkyl}-\text{R}^{18}$ ersetzt ist;

jeder Rest R^{15} unabhängig $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{Alkyl}$, $-\text{Aryl}$, $-\text{Heteroaryl}$, $-\text{Cycloalkyl}$, $-\text{Alkylaryl}$, $-\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{O}-\text{Alkyl}$, $-\text{O}-\text{Aryl}$, $-\text{O}-\text{Heteroaryl}$, $-\text{O}-\text{Alkylaryl}$ oder $-\text{O}-\text{Alkylheteroaryl}$ ist;

jeder Rest R^{17} unabhängig $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{Alkyl}$, $-\text{Cycloalkyl}$, $-\text{Perfluoralkyl}$, $-\text{O}-\text{Alkyl}$, $-\text{N}(\text{H})\text{Alkyl}$, $-\text{N}(\text{Alkyl})_2$, $-\text{CO}_2\text{Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Alkyl}$, $-\text{O}(\text{O})\text{N}(\text{Alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{Alkyl}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Alkyl}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Alkyl})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{Alkyl}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Alkyl}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{Alkyl})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{Alkyl})_2$, $-\text{S}-\text{Alkyl}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Alkyl}$, $-\text{S}(\text{O})\text{Alkyl}$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{Alkyl}$ ist; und

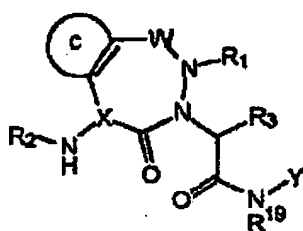
jeder Rest R^{18} unabhängig $-\text{Aryl}$, $-\text{Heteroaryl}$, $-\text{Alkylaryl}$, $-\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{O}-\text{Aryl}$, $-\text{O}-\text{Heteroaryl}$, $-\text{O}-\text{Alkylaryl}$, $-\text{O}-\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{N}(\text{H})\text{Aryl}$, $-\text{N}(\text{Aryl})_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{Heteroaryl}$, $-\text{N}(\text{Heteroaryl})_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{Alkylaryl}$, $-\text{N}(\text{Alkylaryl})_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{N}(\text{Alkylheteroaryl})_2$, $-\text{S}-\text{Aryl}$, $-\text{S}-\text{Heteroaryl}$, $-\text{S}-\text{Alkylaryl}$, $-\text{S}-\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Aryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Heteroaryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Alkylaryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{CO}_2\text{Aryl}$, $-\text{CO}_2\text{Heteroaryl}$, $-\text{CO}_2\text{Alkylaryl}$, $-\text{CO}_2\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Aryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Aryl})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Heteroaryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Heteroaryl})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Alkylaryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Alkylaryl})_2$, $-\text{O}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Alkylheteroaryl})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Aryl}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{Aryl}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{Heteroaryl}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{Heteroaryl}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{Alkylaryl}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{Alkylaryl}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})-\text{Aryl}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{Aryl}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-\text{Heteroaryl}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}-\text{Heteroaryl}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})-\text{Alkylaryl}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{Alkylaryl}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})-\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{Aryl})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{Aryl})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{Heteroaryl})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{Heteroaryl})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{Alkylaryl})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{Alkylaryl})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{Alkylheteroaryl})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{Alkylheteroaryl})_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Aryl}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Heteroaryl}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Alkylaryl}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Alkylheteroaryl}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Aryl})_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Heteroaryl})_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Alkylaryl})_2$ oder $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Alkylheteroaryl})_2$ ist;

jedes Heteroaryl ein mono- oder polycyclisches Ringsystem ist, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff, enthält und bei dem mindestens ein Ring des Ringsystems aromatisch ist;

jedes Heterocyclyl ein mono- oder polycyclisches Ringsystem ist, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff, enthält, wobei das mono- oder polycyclische Ringsystem gegebenenfalls ungesättigte Bindungen enthalten kann, aber nicht aromatisch ist; und

jedes Cycloalkyl ein mono- oder polycyclisches, nicht aromatisches Kohlenwasserstoff-Ringsystem ist, das gegebenenfalls ungesättigte Bindungen in dem Ringsystem enthalten kann.

[0054] Die Verbindungen einer anderen bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform (F) sind jene der Formel (II):

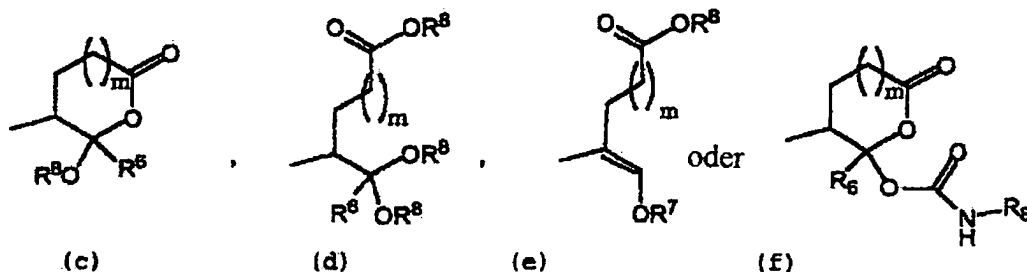


wobei

C ein Arylring ist, wobei jedes an den C-Ring gebundene Wasserstoffatom gegebenenfalls mit $-R^4$ substituiert ist; und
die anderen Substituenten wie vorstehend in Ausführungsform (E) beschrieben sind.

[0055] Die Verbindungen von zwei anderen erfindungsgemäßen Ausführungsformen, (G) und (H), sind jene der Formeln (I) bzw. (II), wobei:

Y (c), (d), (e) oder (f) ist:



R^7 -C(O)Alkyl, -C(O)Cycloalkyl, -C(O)Alkenyl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, -C(O)-Heterocyclus oder -C(O)-Alkylheterocyclus ist; und die anderen Substituenten sind, wie vorstehend beschrieben.

Vorzugsweise:

ist m 0;

ist W -CH₂- oder -C(O)-;

ist X -C(H)- oder



ist Z -CH₂-;

ist R⁵ -OH-;

ist R⁶ -H, -R¹⁴, -CH₂OR⁹ oder -CH₂F;

ist R⁷ -C(O)Alkyl;

ist R⁸ Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopentyl, Phenethyl oder Benzyl;

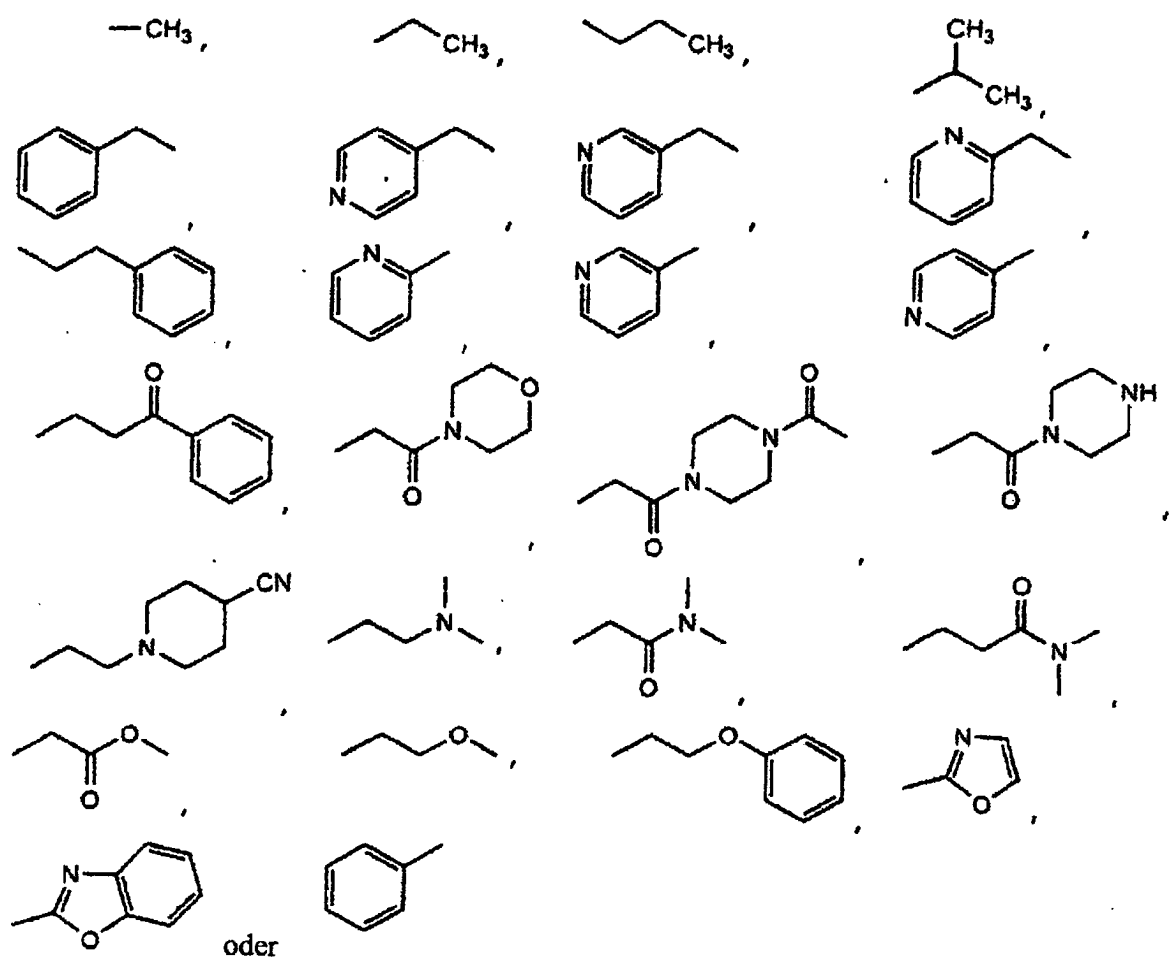
ist R⁹ C(O)Aryl, -C(O)Heteroaryl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl -Aryl oder -Heteroaryl;

ist Q O;

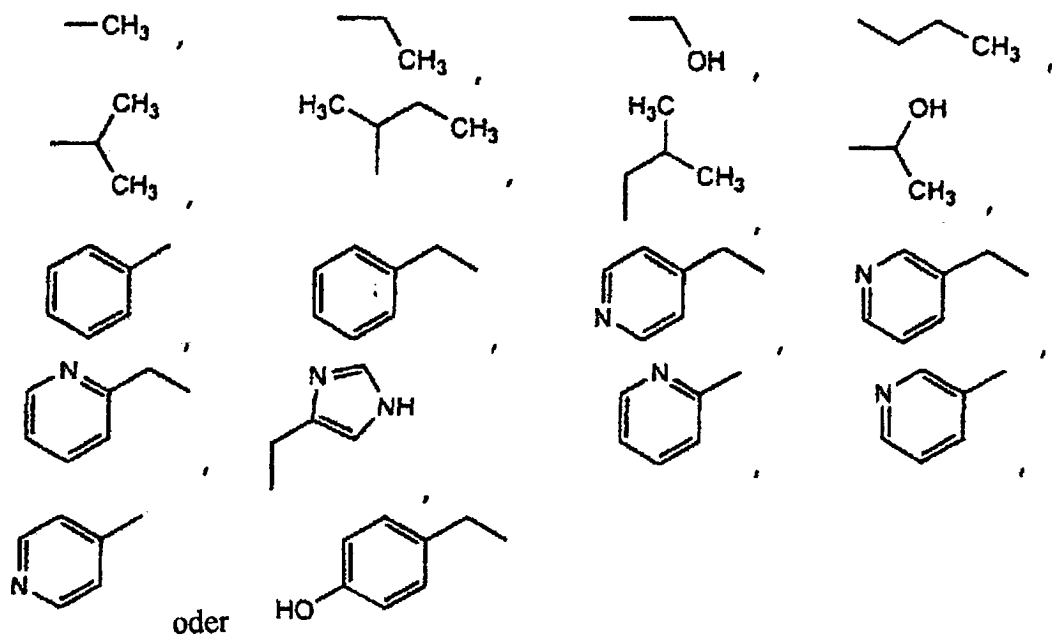
ist R¹⁴ mit -O-Alkyl, -F oder -Cl substituiert, oder (ii) mit Phenyl substituiert;

ist C ein Benzoring, wobei jede an den Ring gebundene Wasserstoffatom gegebenenfalls durch -R⁴ ersetzt ist;

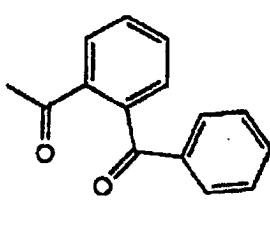
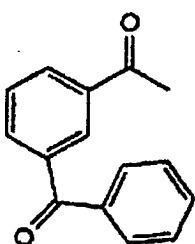
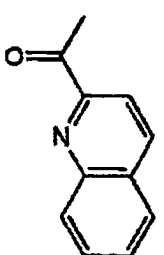
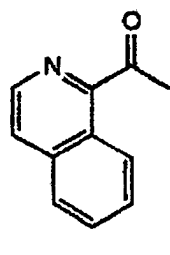
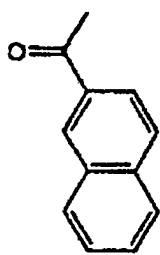
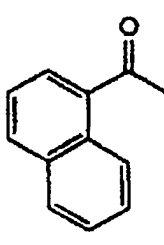
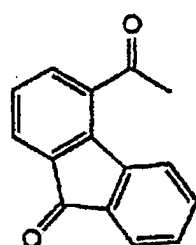
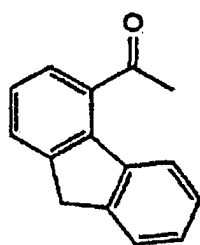
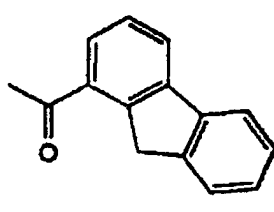
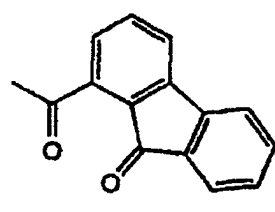
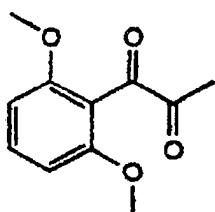
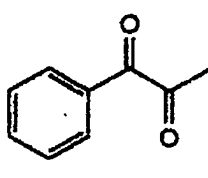
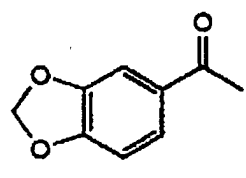
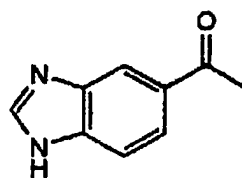
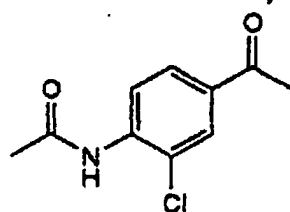
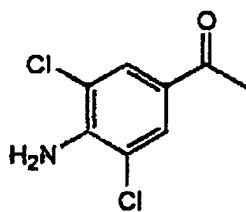
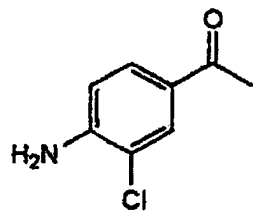
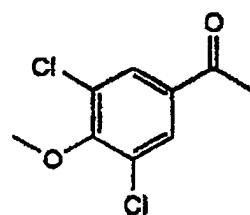
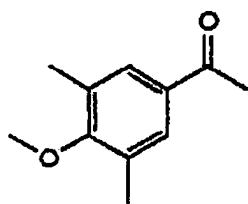
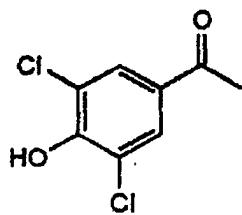
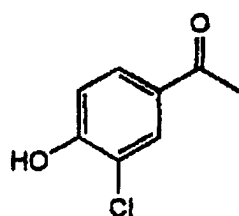
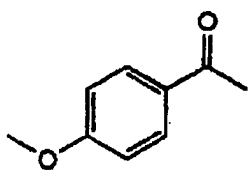
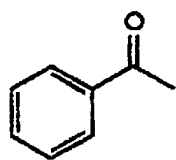
ist R¹:



ist R^3 -H, eine Aminosäureseitenkette,

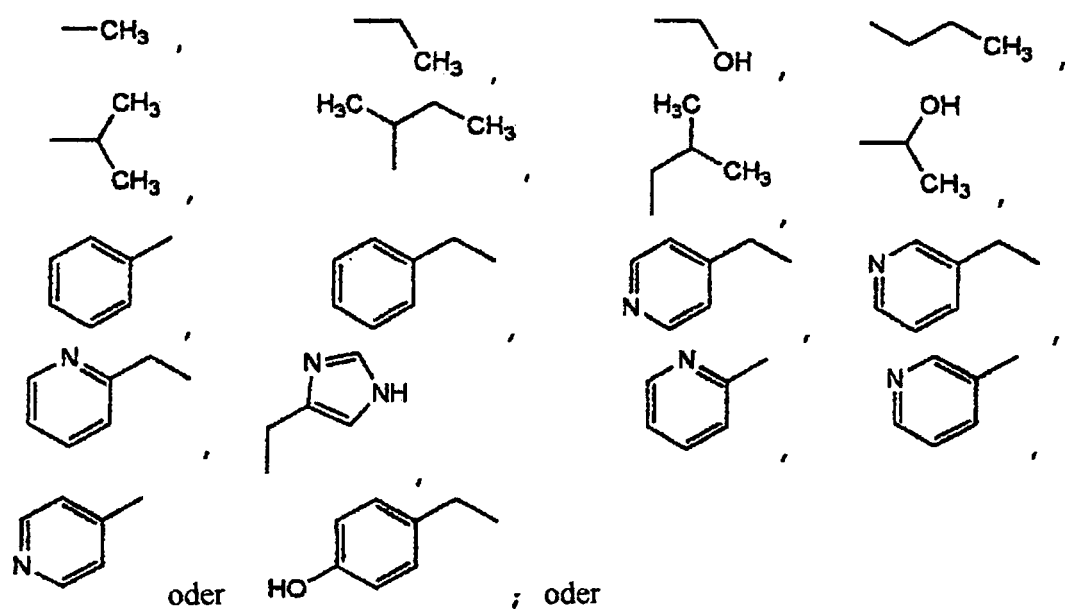


Stärker bevorzugt
ist R^2 :

ist R³:

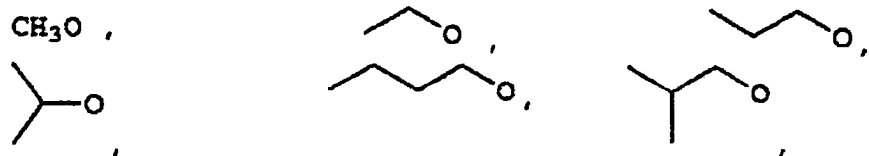
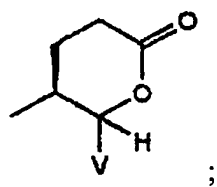
oder

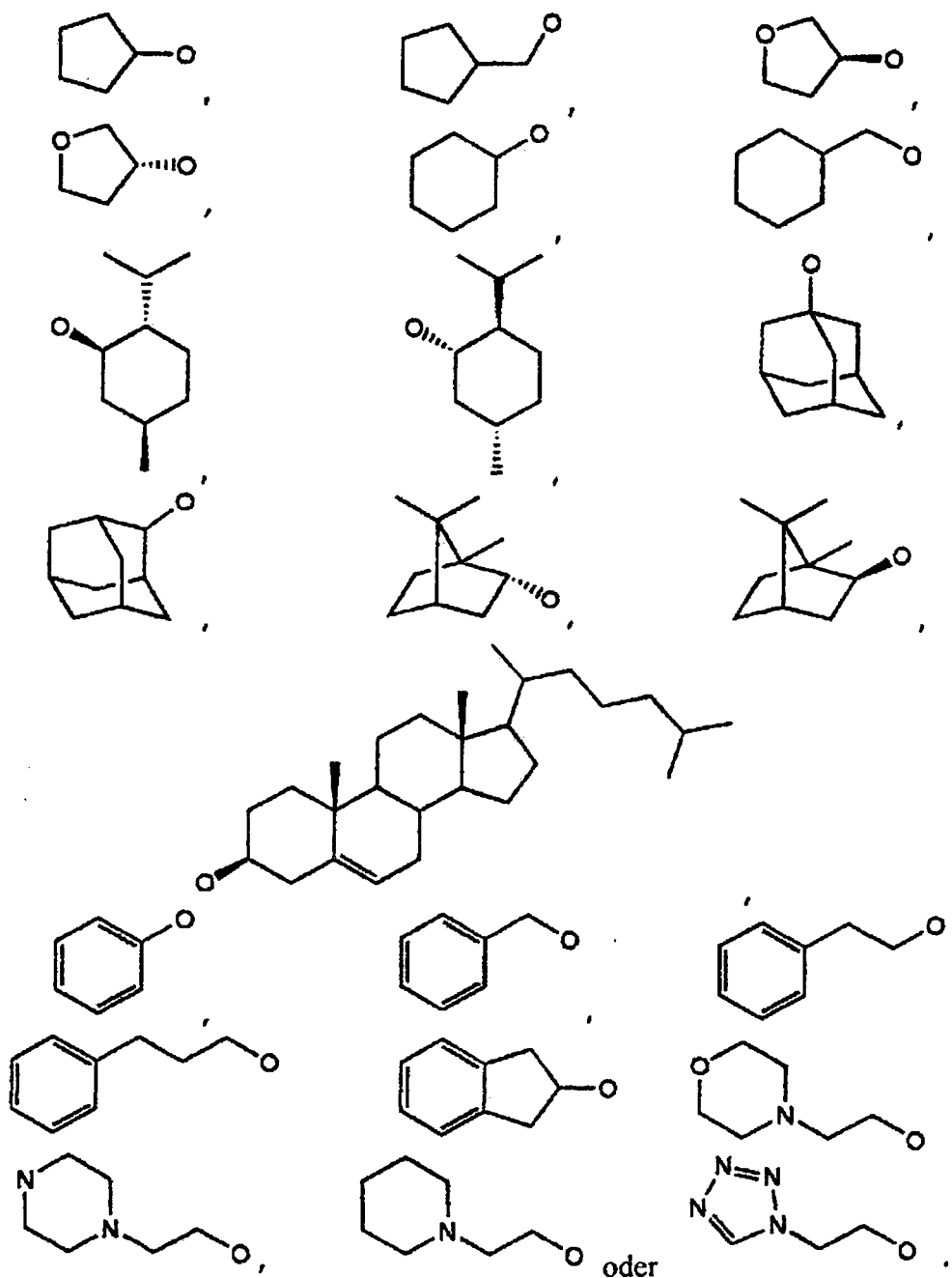
;



ist R⁶ -H.

[0056] In den Ausführungsformen ist (C), (D), (G) oder (H) Y:





[0057] In jeder der vorstehenden Ausführungsformen sind die bevorzugten Formen der Formel (I) jene, wo-
bei:

Z -CH₂- ist, W -C(O)- ist und X -C(H)- ist (Ia);

Z -CH₂- ist, W -CH₂- ist und X -C(H)- ist (Ib);

Z -CH₂- ist, W -C(O)- ist und X

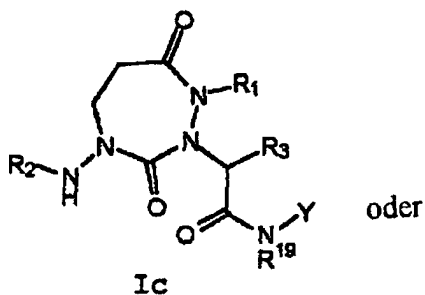
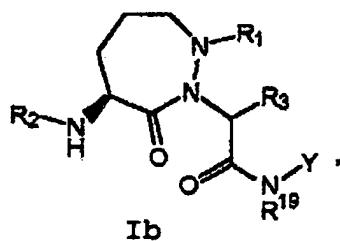
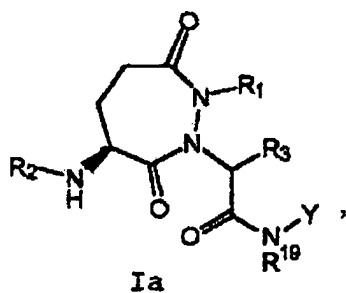


ist (Ic); oder

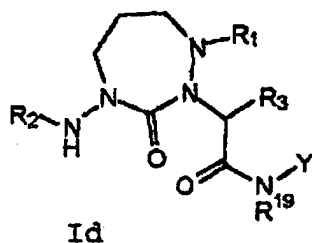
Z -CH₂- ist, W -CH₂- ist und X



ist (Id):

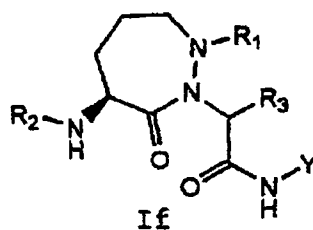
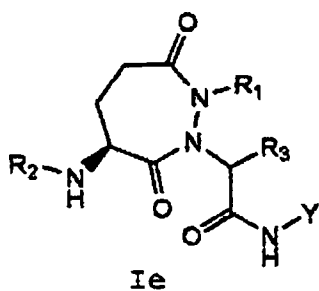


oder



und die anderen Substituenten wie vorstehend beschrieben sind.

[0058] Stärker bevorzugte Formen der Formel (I) sind wie folgt:



[0059] In jeder der vorstehenden Ausführungsformen sind die bevorzugten Formen der Formel (II) jene, wo-
bei:

W -C(O)- ist und X -C(H)- ist (IIa),

W -CH₂- ist und X -C(H)- ist (IIb),

W -C(O)- ist und X



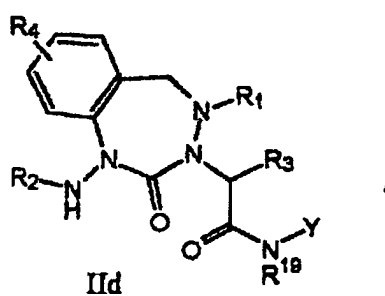
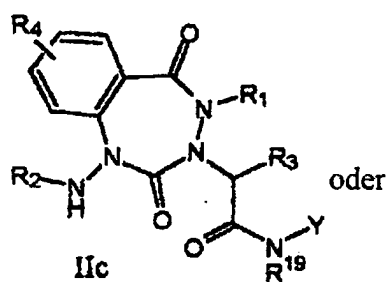
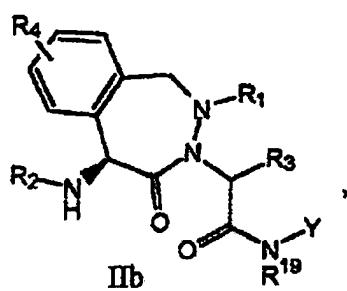
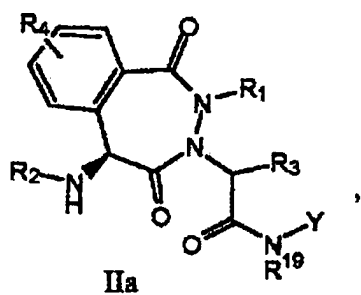
ist (IIc) oder

W -CH₂- ist und X



ist (IId); und

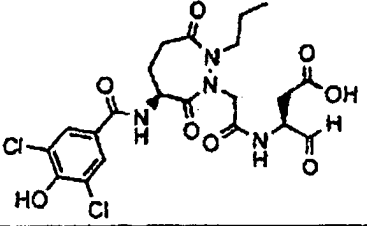
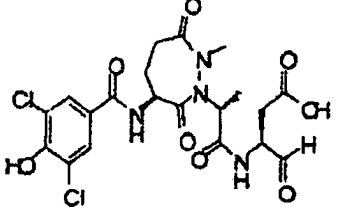
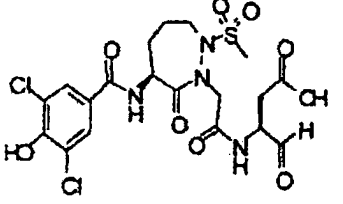
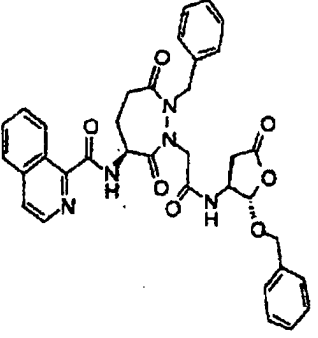
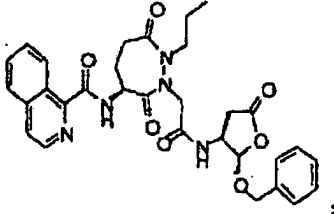
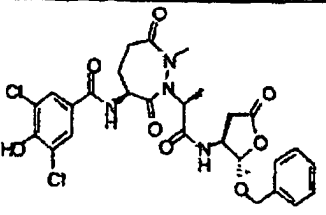
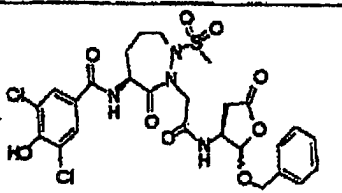
C ein Benzoring ist, wobei jedes an den Ring gebundene Wasserstoffatom gegebenenfalls mit R⁴ substituiert ist:



und die anderen Substituenten wie vorstehend beschrieben sind.

[0060] Besondere erfindungsgemäße Verbindungen schließen

11a	
11b	

11c	
20	
27	
10a	
10b	
19	
26b	

ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0061] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ein oder mehrere „asymmetrische“ Kohlenstoffatome

enthalten und können daher als Racemate und racemische Gemische, einzelne Enantiomere, diastereomere Gemische und individuelle Diastereomere auftreten. Jeder stereogene Kohlenstoff kann in der R- oder S-Konfiguration sein. Obwohl die in dieser Anmeldung beispielhaft erläuterten spezifischen Verbindungen und Gerüste in einer bestimmten stereochemischen Konfiguration beschrieben werden können, werden auch Verbindungen und Gerüste, die entweder die entgegengesetzte Stereochemie an jedem vorgegebenen chiralen Zentrum oder Gemische davon aufweisen, vorgesehen.

[0062] Alle derartigen isomeren Formen dieser Verbindungen sind, ebenso wie pharmazeutisch verträgliche Derivate davon, ausdrücklich in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

[0063] Der Begriff „pharmazeutisch verträgliches Derivat“ bedeutet jedes pharmazeutisch verträgliche Salz, jedes pharmazeutisch verträglichen Ester oder das Salz eines derartigen Esters einer erfindungsgemäßen Verbindung oder jeder anderen Verbindung, welche nach Verabreichung an einen Empfänger zur Bereitstellung (direkt oder indirekt) einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines aktiven anti-ICE-Metaboliten oder -Restes davon in der Lage ist.

[0064] Pharmazeutisch verträgliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen zum Beispiel jene ein, die aus pharmazeutisch verträglichen anorganischen und organischen Säuren und Basen abgeleitet sind. Beispiele geeigneter Säuren schließen Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Perchlor-, Fumar-, Malein-, Phosphor-, Glycol-, Milch-, Salicyl-, Bernstein-, Toluol-p-sulfon-, Wein-, Essig-, Citronen-, Methansulfon-, Ameisen-, Benzoe-, Malon-, Naphthalin-2-sulfon- und Benzolsulfonsäuren ein. Andere Säuren wie zum Beispiel Oxalsäure, obwohl pharmazeutisch selbst nicht verträglich, können bei der Herstellung von Salzen als nützliche Zwischenprodukte für das Erhalten der erfindungsgemäßen Verbindungen und ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze verwendet werden. Von geeigneten Basen abgeleitete Salze schließen Alkalimetall- (z. B. Natrium), Erdalkalimetall- (z. B. Magnesium), Ammonium- und $N(C_{1-4}\text{-Alkyl})_4^+$ -Salze ein.

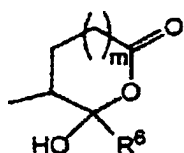
[0065] Diese Erfindung sieht auch die „Quaternisierung“ aller Reste der hierin offenbarten Verbindungen, welche basischen Stickstoff enthalten, vor. Der basische Stickstoff kann mit allen dem Fachmann bekannten Mitteln quaternisiert werden, einschließlich zum Beispiel Niederalkylhalogeniden wie zum Beispiel Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchloriden, -bromiden und -iodiden; Dialkylsulfaten, einschließlich Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfaten; langkettigen Halogeniden wie zum Beispiel Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloriden, -bromiden und -iodiden; und Aralkylhalogeniden, einschließlich Benzyl- und Phenethylbromiden. Wasser- oder öllösliche oder dispergierbare Produkte können durch eine derartige Quaternisierung erhalten werden.

[0066] Wenn mehrfach substituiert, kann jeder Substituent unabhängig von jedem anderen Substituenten genommen werden, solange die Kombination von Substituenten zur Bildung einer stabilen Verbindung führt.

[0067] In dieser Erfindung sind nur jene Kombinationen von Substituenten und Variablen vorgesehen, die zur Bildung stabiler Verbindungen führen. Wie hierin verwendet, bezeichnet der Begriff „stabil“ Verbindungen, die ausreichende Stabilität besitzen, um die Herstellung und Verabreichung an einen Säuger mit auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren zu ermöglichen. Typischerweise sind derartige Verbindungen bei einer Temperatur von 40 °C oder weniger in Gegenwart oder Abwesenheit von Feuchtigkeit oder anderen chemisch reaktiven Bedingungen mindestens eine Woche lang stabil.

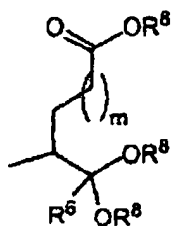
[0068] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen können nach oraler Verabreichung durch den Blutstrom der Patienten leicht absorbiert werden. Diese orale Verfügbarkeit macht derartige Verbindungen zu exzellenten Mitteln für oral verabreichte Behandlungs- und Präventionsstrategien gegen durch IL-1, Apoptose, IGIF oder IFN- γ vermittelte Erkrankungen.

[0069] Es sollte selbstverständlich sein, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen, abhängig von den Bedingungen, einschließlich der Wahl des Lösungsmittels, pH-Werts und anderer, dem Fachmann bekannten Bedingungen, in verschiedenen Gleichgewichtsformen vorkommen können. Alle derartigen Formen dieser Verbindungen sind ausdrücklich in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Insbesondere können viele der erfindungsgemäßen Verbindungen, besonders jene, welche in Y Aldehyd- oder Ketongruppen und Carbonsäuregruppen enthalten, Hemiacetal- oder Hemiketalformen oder hydratisierte Formen annehmen. Zum Beispiel sind Verbindungen der Ausführungsform (A) in einer Hemiacetal- oder Hemiketalform, wenn Y



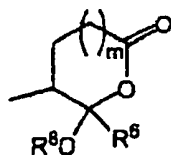
ist.

[0070] Abhängig von der Wahl des Lösungsmittels und anderen dem Fachmann bekannten Bedingungen, können erfindungsgemäße Verbindungen auch hydratisierte Formen, Acyloxyketal-, Acyloxyacetal-, Ketal-, Acetal- oder Enolformen annehmen. Zum Beispiel liegen erfindungsgemäße Verbindungen in hydratisierten Formen vor, wenn Y



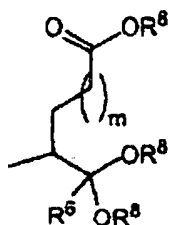
ist und R^8 H ist;

in Acyloxyketal- oder Acylacetalformen, wenn Y



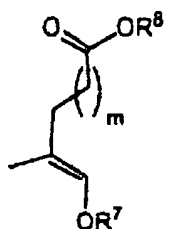
ist;

in Ketal- oder Acetalformen, wenn Y



ist;

und in Enolformen, wenn Y



ist.

[0071] Zusätzlich sollte es selbstverständlich sein, dass die Gleichgewichtsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen tautomere Formen enthalten können. Alle derartigen Formen dieser Verbindungen sind ausdrücklich in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

[0072] Die Verbindungen der Formeln (I) und (II) können unter Verwendung herkömmlicher Verfahren synthetisiert werden. Vorteilhafterweise werden diese Verbindungen zweckmäßigerweise aus leicht erhältlichen Ausgangsmaterialien synthetisiert.

[0073] Die erfindungsgemäßen Verbindungen gehören zu den am leichtesten synthetisierten bekannten Caspase-Inhibitoren. Viele der vorher beschriebenen Caspase- oder ICE-Inhibitoren enthalten vier oder mehr chirale Zentren und zahlreiche Peptidbindungen. Die relative Leichtigkeit, mit der die erfindungsgemäßen Verbindungen

dungen synthetisiert werden können, stellt einen Vorteil bei der Massenproduktion dieser Verbindungen dar.

[0074] Zum Beispiel können die erfindungsgemäßen Verbindungen unter Verwendung der hierin beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Für den erfahrenen Praktiker ist es ersichtlich, dass diese Verfahren nicht die einzigen Wege sind, durch welche die beschriebenen und in dieser Anmeldung beanspruchten Verbindungen synthetisiert werden können. Fachleuten werden weitere Verfahren offensichtlich sein. Zusätzlich können die unterschiedlichen hierin beschriebenen synthetischen Stufen in einer wechselnden Reihenfolge oder Ordnung durchgeführt werden, um die gewünschten Verbindungen zu geben.

[0075] Es sollte selbstverständlich sein, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen durch geeignete Funktionalitäten modifiziert werden können, um selektive biologische Eigenschaften zu verstärken. Derartige Modifikationen sind auf dem Fachgebiet bekannt und schließen jene ein, welche die biologische Penetration in ein vorgegebenes biologisches System (z. B. Blut, lymphatisches System, Zentralnervensystem) steigern, die orale Verfügbarkeit steigern, die Löslichkeit, um die Verabreichung durch Injektion zu ermöglichen, steigern, den Metabolismus ändern und die Ausscheidungsrate ändern. Zusätzlich können die Verbindungen derartig in eine Prodrugform geändert werden, dass die gewünschte Verbindung im Körper des Patienten als das Ergebnis der Wirkung von metabolischen oder anderen biochemischen Prozessen am Prodrug erzeugt wird. Derartige Prodrugformen zeigen typischerweise wenig oder keine Aktivität in in vitro-Analysen. Einige Beispiele für Prodrugformen schließen Ketal-, Acetal-, Oxim-, Imin- und Hydrazonformen von Verbindungen ein, die Keton- oder Aldehydreste enthalten, besonders wenn sie im Rest Y der erfindungsgemäßen Verbindungen auftreten. Andere Beispiele für Prodrugformen schließen die Hemiketal-, Hemiacetal-, Acyloxyketal-, Acyloxyacetal-, Ketal-, Acetal- und Enolformen, die hierin beschrieben werden, ein.

Zusammensetzungen und Verfahren

[0076] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Caspase-Inhibitoren, besonders ICE-Inhibitoren. Folglich sind diese Verbindungen in der Lage, auf Ereignisse in durch IL-1, Apoptose, IGIF und IFN- γ vermittelten Erkrankungen und dadurch auf die Endaktivität des Proteins bei entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, destruktiven Knochenerkrankungen, proliferativen Störungen, infektiösen Erkrankungen und degenerativen Erkrankungen abzuwirken und diese zu hemmen. Zum Beispiel hemmen die erfindungsgemäßen Verbindungen die Umwandlung des Vorläufer-IL-1 β zu reifem IL-1 β durch Hemmung von ICE. Weil ICE für die Produktion von reifem IL-1 essentiell ist, blockiert die Hemmung dieses Enzyms durch die Hemmung der Erzeugung von reifem IL-1 wirksam den Beginn von durch IL-1 vermittelten physiologischen Wirkungen und Symptomen wie zum Beispiel Entzündung. Durch Hemmung der IL-1 β -Vorläuferaktivität funktionieren die erfindungsgemäßen Verbindungen daher wirksam als IL-1-Inhibitoren.

[0077] Auch hemmen erfindungsgemäße Verbindungen die Umwandlung von pro-IGIF in aktives reifes IGIF durch Hemmung von ICE. Weil ICE essentiell für die Erzeugung von reifem IGIF ist, blockiert die Hemmung von ICE durch Hemmung der Produktion von reifem IGIF wirksam den Beginn von durch IGIF vermittelten physiologischen Wirkungen und Symptomen. IGIF wiederum ist essentiell für die Erzeugung von IFN- γ . Folglich blockiert ICE wirksam den Beginn von durch IFN- γ vermittelten physiologischen Wirkungen und Symptomen durch Hemmung der Produktion von reifem IGIF und daher der Produktion von IFN- γ .

[0078] Daher werden die erfindungsgemäßen Arzneimittel und Verfahren zur Kontrolle der Caspasaktivität in vivo nützlich sein. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen und Verfahren werden daher zur Kontrolle der Mengen an IL-1, IGIF oder IFN- γ in vivo und zur Behandlung oder Verringerung des Fortschreitens, des Schweregrads oder der Wirkungen von durch IL-1, Apoptose, IGIF oder IFN- γ vermittelten Zuständen, einschließlich Erkrankungen, Störungen oder Wirkungen, nützlich sein.

[0079] Erfindungsgemäße Arzneimittel umfassen eine Verbindung der Formel (I) oder (II) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger. Derartige Zusammensetzungen können gegebenenfalls ein zusätzliches therapeutisches Mittel umfassen. Derartige Mittel schließen ein entzündungshemmendes Mittel, einen Matrix-Metalloprotease-Inhibitor, einen Lipoxxygenase-Inhibitor, einen Cytokin-Antagonisten, einen Immunsuppressor, ein anti-Krebsmittel, ein anti-Virusmittel, ein Cytokin, einen Wachstumsfaktor, einen Immunmodulator, ein Prostaglandin oder eine antivaskuläre Hyperproliferationsverbindung ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0080] Der Begriff „pharmazeutisch verträglicher Träger“ bezeichnet einen nicht toxischen Träger, der zusammen mit einer erfindungsgemäßen Verbindung an einen Patienten verabreicht werden kann und welcher die pharmakologische Aktivität davon nicht zerstört.

[0081] Pharmazeutisch verträgliche Träger, die in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln verwendet werden können, schließen Ionenaustauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, Serumproteine wie zum Beispiel menschliches Serumalbumin, Pufferstoffe wie zum Beispiel Phosphate, Glycin, Sorbinsäure, Kaliumsorbat, partielle Glyceridgemische gesättigter pflanzlicher Fettsäuren, Wasser, Salze oder Elektrolyte wie zum Beispiel Protaminsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Zinksalze, kolloidale Silicamasse, Magnesiumtrisilicat, Polyvinylpyrrolidon, auf Cellulose basierende Stoffe, Polyethylenglycol, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylate, Wachse, Polyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere, Wollfett und selbst-emulgierende Arzneistoff-Abgabe-Systeme (SEDDS) wie zum Beispiel α -Tocopherol, Polyethylenglycol-1000-Succinat oder andere ähnliche polymere Abgabematrizen, ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0082] Bei Arzneimitteln, umfassend nur eine Verbindung der Formel (I) oder (II) als die aktive Komponente, können Verfahren zur Verabreichung dieser Zusammensetzungen zusätzlich den Schritt des Verabreichens eines zusätzlichen Mittels an das Individuum umfassen. Derartige Mittel schließen entzündungshemmende Mittel, einen Matrix-Metalloprotease-Inhibitor, einen Lipoxxygenase-Inhibitor, einen Cytokin-Antagonisten, einen Immunsuppressor, ein anti-Krebsmittel, ein anti-Virusmittel, ein Cytokin, einen Wachstumsfaktor, einen Immunmodulator, ein Prostaglandin oder eine antivaskuläre Hyperproliferationsverbindung ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0083] Der Begriff „pharmazeutisch wirksame Menge“ bezeichnet eine bei der Behandlung oder Verbesserung einer durch IL-1, Apoptose, IGIF oder IFN- γ vermittelten Erkrankung in einem Patienten wirksame Menge. Der Begriff „vorbeugend wirksame Menge“ bezeichnet eine bei der Prävention oder bei der wesentlichen Verminderung von durch IL-1, Apoptose, IGIF oder IFN- γ vermittelten Erkrankungen in einem Patienten wirksame Menge.

[0084] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf herkömmliche Weise zur Kontrolle von IGIF- und IFN- γ -Mengen in vivo und zur Behandlung von Erkrankungen oder zum Verringern des Fortschreitens oder des Schweregrads der Wirkungen, die durch IL-1, Apoptose, IGIF oder IFN- γ vermittelt werden, verwendet werden. Derartige Behandlungsverfahren, ihre Dosierungsmengen und -anforderungen können von Fachleuten aus verfügbaren Verfahren und Techniken ausgewählt werden.

[0085] Zum Beispiel kann eine erfindungsgemäße Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Adjuvans zur Verabreichung an einen Patienten, der an einer durch IL-1, Apoptose, IGIF oder IFN- γ vermittelten Erkrankung leidet, auf eine pharmazeutisch verträgliche Weise und in einer Menge, die wirksam den Schweregrad der Erkrankung vermindert, kombiniert werden.

[0086] In einer anderen Ausführungsform können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Zusammensetzungen und Verfahren zur Behandlung oder zum Schutz von Individuen gegen durch IL-1, Apoptose, IGIF oder IFN- γ vermittelte Erkrankungen über lange Zeiträume hinweg verwendet werden. Die Verbindungen können in derartigen Zusammensetzungen entweder allein oder zusammen mit anderen erfindungsgemäßen Verbindungen auf eine mit der herkömmlichen Verwendung von Enzyminhibitoren in Arzneimitteln übereinstimmende Weise verwendet werden. Zum Beispiel kann eine erfindungsgemäße Verbindung mit pharmazeutisch verträglichen, in Impfstoffen herkömmlich angewendeten Adjuvantien kombiniert werden und in vorbeugend wirksamen Mengen verabreicht werden, um Individuen über lange Zeiträume hinweg gegen durch IL-1, Apoptose, IGIF oder IFN- γ vermittelte Erkrankungen zu schützen.

[0087] Auch können die Verbindungen der Formel (I) oder (II) mit anderen Caspase- oder ICE-Inhibitoren mitverabreicht werden, um die Wirkung der Therapie oder Vorbeugung gegen verschiedene durch IL-1, Apoptose, IGIF oder IFN- γ vermittelte Erkrankungen zu steigern.

[0088] Zusätzlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit entweder herkömmlichen entzündungshemmenden Mitteln oder mit Matrix-Metalloprotease-Inhibitoren, Lipoxxygenase-Inhibitoren und Antagonisten von Cytokinen mit Ausnahme von IL-1 β verwendet werden.

[0089] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit Immunmodulatoren (z. B. Bropirimin, anti-Mensch-alpha-Interferon-Antikörper, IL-2, GM-CSF, Methionin-Enkephalin, Interferon-alpha, Dihyldithiocarbamat, Tumor-Nekrose-Faktor, Naltrexon und EPO), mit Prostaglandinen oder mit anti-Virusmitteln (z. B. 3TC, polysulfatierte Polysaccharide, Ganciclovir, Ribavirin, Acyclovir, alpha-Interferon, Trimethotrexat und Fancyclovir) oder Prodrugs von diesen oder verwandten Verbindungen verabreicht werden, um durch IL-1 vermittelte Erkrankungssymptome wie zum Beispiel Entzündung zu vermeiden oder zu bekämpfen.

[0090] Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombinationstherapien mit anderen Mitteln verabreicht werden, können sie aufeinanderfolgend oder gleichzeitig an den Patienten verabreicht werden. In einer anderen Ausführungsform umfassen erfindungsgemäße Arzneimittel oder vorbeugende Zusammensetzungen eine Kombination von einer Verbindung der Formel (I) oder (II) und einem anderen therapeutischen oder vorbeugenden Mittel.

[0091] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können oral, parenteral, durch Sprühinhalation, topisch, rektal, nasal, buccal; vaginal oder über ein implantiertes Reservoir verabreicht werden. Wir bevorzugen die orale Verabreichung. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können jegliche herkömmliche nicht toxische pharmazeutisch verträgliche Träger, Adjuvantien oder Vehikel enthalten. In einigen Fällen kann der pH-Wert der Formulierung mit pharmazeutisch verträglichen Säuren, Basen oder Puffern eingestellt werden, um die Stabilität der formulierten Verbindung oder ihrer Abgabeform zu erhöhen. Der Begriff parenteral, wie hierin verwendet, schließt subcutane, intracutane, intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre, intrasynoviale, intrasternale, intrathecale, intraläsionale und intrakranielle Injektions- oder Infusionsverfahren ein.

[0092] Die Arzneimittel können in der Form einer sterilen injizierbaren Herstellung sein, zum Beispiel als eine sterile injizierbare wässrige oder ölige Suspension. Diese Suspension kann gemäß auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren unter Verwendung geeigneter Dispergier- oder Netzmittel (wie zum Beispiel Tween 80) und Suspensionsmittel formuliert werden. Auch kann die sterile injizierbare Herstellung eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht toxischen, parenteral verträglichen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, zum Beispiel als Lösung in 1,3-Butandiol, sein. Unter den verträglichen Vehikeln und Lösungsmitteln, die angewendet werden können, sind Mannit, Wasser, Ringersche Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden sterile nicht flüssige Öle herkömmlich als ein Lösungsmittel oder Suspensionsmittel angewendet. Zu diesem Zweck kann jedes milde nicht flüssige Öl angewendet werden, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride. Fettsäuren wie zum Beispiel Ölsäure und ihre Glyceridderivate sind bei der Herstellung von Injektionsmitteln nützlich, wie auch natürliche pharmazeutisch verträgliche Öle wie zum Beispiel Olivenöl oder Rizinusöl, besonders in ihren polyoxyethylierten Versionen. Diese Öllösungen oder -suspensionen können auch ein langkettiges Alkoholverdünnungsmittel oder -dispergiermittel wie zum Beispiel jene im Arzneibuch Helvetica beschriebenen oder einen ähnlichen Alkohol enthalten.

[0093] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können oral in jeder oral verträglichen Dosierungsform verabreicht werden, einschließlich Kapseln, Tabletten und wässriger Suspensionen und Lösungen, sind aber nicht darauf beschränkt. Im Fall von Tabletten zur oralen Verwendung schließen Träger, welche gewöhnlich verwendet werden, Lactose und Maisstärke ein. Typischerweise werden auch Gleitmittel wie zum Beispiel Magnesiumstearat zugegeben. Zur oralen Verabreichung in einer Kapselform schließen nützliche Verdünnungsmittel Lactose und getrocknete Maisstärke ein. Wenn wässrige Suspensionen oral verabreicht werden, wird der Wirkstoff mit Emulgatoren und Suspensionsmitteln kombiniert. Falls gewünscht, können bestimmte Süß- und/oder Geschmacks- und/oder Farbstoffe zugegeben werden.

[0094] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können auch in Form von Zäpfchen zur rektalen Verabreichung verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen können durch Mischen einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem geeigneten nicht reizenden Exzipienten, welcher bei Raumtemperatur fest, bei Rektaltemperatur aber flüssig ist, und daher im Rektum schmelzen wird, um die Wirkstoffe freizusetzen, hergestellt werden. Derartige Materialien schließen Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglycole ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0095] Die topische Verabreichung der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist besonders nützlich, wenn die gewünschte Behandlung mit Arealen und Organen verbunden ist, die der topischen Verabreichung leicht zugänglich sind. Zur topischen Anwendung auf der Haut sollte das Arzneimittel mit einer geeigneten Salbe formuliert werden, welche die Wirkstoffe in einem Träger suspendiert oder gelöst enthält. Träger zur topischen Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen Mineralöl, flüssiges Petroleum, weißes Petroleum, Propylenglycol, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Verbindung, emulgierendes Wachs und Wasser ein, sind aber nicht darauf beschränkt. In einer anderen Ausführungsform kann das Arzneimittel mit einer geeigneten Lotion oder Creme, welche den Wirkstoff in einem Träger suspendiert oder gelöst enthält, formuliert werden. Geeignete Träger schließen Mineralöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Wachse der Cetylester, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Auch können die erfindungsgemäßen Arzneimittel topisch im unteren Intestinaltrakt durch eine Rektalzäpfchenformulierung oder in einer geeigneten Klistierformulierung angewendet werden. Auch sind topisch verabreichte Transdermalpflaster in dieser Erfindung eingeschlossen.

[0096] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können durch ein Nasenaerosol oder durch Inhalation verabreicht werden. Derartige Zusammensetzungen werden gemäß von auf dem Fachgebiet der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannter Verfahren hergestellt und können als Lösungen in Salzlösung, welche Benzylalkohol oder andere geeignete Konservierungsmittel, Absorptionsförderer, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen, Fluorkohlenstoffe und/oder andere im Fachgebiet bekannte solubilisierende oder dispergierende Mittel anwenden, hergestellt werden.

[0097] Dosierungsmengen der Wirkstoffverbindung zwischen etwa 0,01 und etwa 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise zwischen 0,5 und etwa 75 mg/kg Körpergewicht pro Tag und am meisten bevorzugt zwischen etwa 1 und 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag sind bei einer Monotherapie zur Prävention und Behandlung von durch IL-1, Apoptose, IGF und IFN- γ vermittelten Erkrankungen nützlich, einschließlich entzündlicher Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, destruktiver Knochenerkrankungen, proliferativer Störungen, infektiöser Erkrankungen, degenerativer Erkrankungen, nekrotischer Erkrankungen, entzündlicher Peritonitis, Osteoarthritis, akuter Pankreatitis, chronischer Pankreatitis, Asthma, Schocklunge, Glomerulonephritis, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, Sclerodermia, chronischer Thyroiditis, Morbus Basedow, Autoimmungastritis, insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ I), autoimmunhämolytischer Anämie, Autoimmun-Neutropenie, Thrombozytopenie, chronischer aktiver Hepatitis, Myasthenia gravis, entzündlicher Darmerkrankung, Morbus Crohn, Psoriasis, Transplantat-Wirt-Erkrankung, Osteoporose, mit multiplem Myelom verbundener Knochenerkrankungen, akuter myelogener Leukämie, chronischer myelogener Leukämie, metastatischem Melanom, Kaposi-Sarkom, multiplem Myelom, Sepsis, septischem Schock, Shigellose, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, zerebraler Ischämie, myokardialer Ischämie, spinaler Muskelatrophie, multipler Sklerose, mit AIDS verbundener Enzephalitis, mit HIV verbundener Enzephalitis, Alterung, Alopecia, neurologischer Schäden aufgrund eines Schlaganfalls, ulzerativer Kolitis, traumatischer Gehirnverletzung, Organtransplantatabstoßung, infektiöser Hepatitis, juveniler Diabetes, Lichen Planus, akuter Dermatomyositis, Ekzem, primärer Zirrhose, Uveitis, Behçet-Erkrankung, atopischer Hauterkrankung, aregenerativer Anämie, aplastischer Anämie, amyotropher Lateralsklerose, nephrotischem Syndrom und systemischer Erkrankungen oder Erkrankungen mit in der Leber oder anderen Organen lokalisierten Wirkungen, welche eine entzündliche oder eine apoptotische Komponente aufweisen und durch übermäßige Alkoholaufnahme mit der Nahrung oder durch Viren wie zum Beispiel HBV, HCV, HGV, Gelbfieber-Virus, Denguefieber-Virus und japanischen Enzephalitis-Virus verursacht werden.

[0098] Typischerweise werden die erfindungsgemäßen Arzneimittel von etwa ein- bis fünfmal pro Tag verabreicht werden, oder in einer anderen Ausführungsform als kontinuierliche Infusion. Eine derartige Verabreichung kann zur Dauer- oder Akut-Therapie verwendet werden. Die Wirkstoffmenge, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um eine Einzeldosierungsform zu erzeugen, wird abhängig vom behandelten Wirt und der besonderen Verabreichungsweise variieren. Eine typische Herstellung wird von etwa 5 % bis etwa 95 % Wirkstoff (Gew./Gew.) enthalten. Vorzugsweise enthalten derartige Herstellungen von etwa 20 % bis etwa 80 % Wirkstoff.

[0099] Wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine Kombination einer Verbindung der Formel (I) oder (II) und ein oder mehrere zusätzliche therapeutische oder vorbeugende Mittel umfassen, sollten sowohl die Verbindung als auch das zusätzliche Mittel in Dosierungsmengen von zwischen etwa 10 % bis 80 % der normalerweise bei einer Monotherapiestrategie verabreichten Dosierung vorliegen.

[0100] Nach der Besserung des Zustands eines Patienten kann gegebenenfalls eine Erhaltungsdosis einer erfindungsgemäßen Verbindung, Zusammensetzung oder Kombination verabreicht werden. Anschließend kann die Dosierung oder Frequenz der Verabreichung oder beides als eine Funktion der Symptome auf eine Menge verringert werden, bei welcher der gebesserte Zustand aufrecht erhalten wird, wenn die Symptome auf den gewünschten Wert abgeschwächt worden sind, sollte die Behandlung enden. Dennoch können Patienten zeitweilige Behandlung auf einer Langzeitbasis nach jedem Wiederauftreten von Erkrankungssymptomen benötigen.

[0101] Für den Fachmann ist es selbstverständlich, dass niedrigere oder höhere Dosen als jene vorstehend vorgetragenen benötigt werden können. Spezielle Dosierungs- und Behandlungsstrategien für jeden besonderen Patienten werden von einer Vielfalt von Faktoren abhängen, einschließlich der Aktivität der angewendeten speziellen Verbindung, des Alters, des Körpergewichts, des allgemeinen Gesundheitszustands, des Geschlechts, der Ernährung, der Zeit der Verabreichung, der Ausscheidungsrate, der Arzneistoffkombination, des Schweregrads und des Verlaufs der Erkrankung und der Erkrankungsveranlagung des Patienten und der Beurteilung des behandelnden Arztes.

[0102] Durch IL-1 oder Apoptose vermittelte Erkrankungen können durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt oder vermieden werden. Derartige Erkrankungen schließen entzündliche Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, destruktive Knochenerkrankungen, proliferative Störungen, infektiöse Erkrankungen und degenerative Erkrankungen ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0103] Die durch IL-1 oder Apoptose vermittelten entzündlichen Erkrankungen, welche behandelt oder vermieden werden können, schließen Osteoarthritis, akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis, Asthma, entzündliche Peritonitis und Schocklunge ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Vorzugsweise ist die entzündliche Erkrankung Osteoarthritis oder akute Pankreatitis.

[0104] Die durch IL-1 oder Apoptose vermittelten Autoimmunerkrankungen, welche behandelt oder vermieden werden können, schließen Glomerulonephritis, rheumatoide Arthritis, systemischen Lupus erythematoses, Scleroderma, chronische Thyroiditis, Morbus Basedow, Autoimmungastritis, insulinabhängigen Diabetes mellitus (Typ I), autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmun-Neutropenie, Thrombozytopenie, chronisch aktive Hepatitis, Myasthenia gravis, multiple Sklerose, entzündliche Darmerkrankung, Morbus Crohn, Psoriasis und Transplantat-Wirt-Erkrankung ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Vorzugsweise ist die Autoimmunerkrankung rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, Morbus Crohn oder Psoriasis.

[0105] Durch IL-1 oder Apoptose vermittelte destruktive Knochenerkrankungen, welche behandelt oder vermieden werden können, schließen Osteoporose und mit multiplem Myelom verbundene Knochenerkrankungen ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0106] Die durch IL-1 oder Apoptose vermittelten proliferativen Erkrankungen, welche behandelt oder vermieden werden können, schließen akute myelogene Leukämie, chronische myelogene Leukämie, metastatisches Melanom, Kaposi-Sarkom und multiples Myelom ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0107] Die durch IL-1 oder Apoptose vermittelten infektiösen Erkrankungen, welche behandelt oder vermieden werden können, schließen Sepsis, septischen Schock und Shigellose ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0108] Die durch IL-1 oder Apoptose vermittelten degenerativen oder nekrotischen Erkrankungen, welche durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt oder vermieden werden können, schließen Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, zerebrale Ischämie und myokardiale Ischämie ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Vorzugsweise ist die degenerative Erkrankung die Alzheimer-Krankheit.

[0109] Die durch IL-1 oder Apoptose vermittelten degenerativen Erkrankungen, welche durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt oder vermieden werden können, schließen Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, zerebrale Ischämie, myokardiale Ischämie, spinale Muskelatrophie, multiple Sklerose, mit AIDS verbundene Enzephalitis, mit HIV verbundene Enzephalitis, Alterung, Alopecia und neurologischen Schäden aufgrund eines Schlaganfalls ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0110] Andere Erkrankungen, welche eine entzündliche oder apoptotische Komponente aufweisen, können durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt oder vermieden werden. Derartige Erkrankungen können systemische Erkrankungen oder Erkrankungen mit in der Leber oder anderen Organen lokalisierten Wirkungen sein und können zum Beispiel aufgrund übermäßiger Alkoholaufnahme mit der Nahrung oder durch Viren wie zum Beispiel HBV, HCV, HGV, Gelbfieber-Virus, Dengue-Fieber-Virus und japanisches Enzephalitis-Virus verursacht werden.

[0111] Durch IGIF oder IFN- γ vermittelte Erkrankungen können auch durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt oder vermieden werden. Derartige Erkrankungen schließen entzündliche, infektiöse, Autoimmun-, proliferative, neurodegenerative und nekrotische Zustände ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Durch IGIF oder IFN- γ vermittelte entzündliche Erkrankungen, welche behandelt oder vermieden werden können, schließen Osteoarthritis, akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis, Asthma, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, Morbus Crohn, ulzerative Kolitis, zerebrale Ischämie, myokardiale Ischämie und Schocklunge ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Vorzugsweise ist die entzündliche Erkrankung rheumatoide Arthritis, ulzerative Kolitis, Morbus Crohn, Hepatitis oder Schocklunge.

[0112] Durch IGIF oder IFN- γ vermittelte infektiöse Erkrankungen, welche behandelt oder vermieden werden können, schließen infektiöse Hepatitis, Sepsis, septischen Schock und Shigellose ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0113] Die durch IGIF oder IFN- γ vermittelten Autoimmunerkrankungen, welche behandelt oder vermieden werden können, schließen Glomerulonephritis, systemischen Lupus erythematoses, Scleroderma, chronische Thyroiditis, Morbus Basedow, Autoimmungastritis, insulinabhängigen Diabetes mellitus (Typ I), juvenilen Diabetes, autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmun-Neutropenie, Thrombozytopenie, Myasthenia gravis, multiple Sklerose, Psoriasis, Lichen planus, Transplantat-Wirt-Erkrankung, akute Dermatomyositis, Ekzem, primäre Zirrhose, Hepatitis, Uveitis, Behçet-Erkrankung, atopische Hauterkrankung, aregenerative Anämie, aplastische Anämie, amyotrophe Lateralsklerose und nephrotisches Syndrom ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Vorzugsweise ist die Autoimmunerkrankung eine Glomerulonephritis, insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ I), juveniler Diabetes, Psoriasis, Transplantat-Wirt-Erkrankung oder Hepatitis.

[0114] Stärker bevorzugte Erkrankungen, welche durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt oder vermieden werden können, schließen rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, einschließlich Morbus Crohn und ulzerativer Kolitis, entzündliche Peritonitis, septischen Schock, Pankreatitis, traumatische Gehirnverletzung, Organtransplantatabstoßung und Asthma ein.

[0115] Folglich stellt eine erfindungsgemäße Ausführungsform die Verwendung jeder/jedes hierin beschriebenen Verbindung, Arzneimittels oder Kombination und eines pharmazeutisch verträglichen Trägers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prävention einer durch IL-1 oder Apoptose vermittelten Erkrankung bei einem Individuums bereit.

[0116] Eine andere erfindungsgemäße Ausführungsform stellt die Verwendung jeder/jedes hierin beschriebenen Verbindung, Arzneimittels oder Kombination und eines pharmazeutisch verträglichen Trägers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Senkung der IGIF-Produktion bei einem Individuum bereit.

[0117] Eine andere erfindungsgemäße Ausführungsform stellt die Verwendung jeder/jedes hierin beschriebenen Verbindung, Arzneimittels oder Kombination und eines pharmazeutisch verträglichen Trägers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Senkung der IFN- γ Produktion bei einem Individuum bereit.

[0118] Obwohl diese Erfindung sich auf die Verwendung der hierin offenbarten Verbindungen zur Prävention und Behandlung von durch IL-1, Apoptose, IGIF und IFN- γ vermittelten Erkrankungen konzentriert, können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch als inhibitorische Mittel für andere Cysteinproteasen verwendet werden.

[0119] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch als handelsübliche Reagenzien nützlich, welche wirksam an Caspasen oder andere Cysteinproteasen binden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf ICE. Als handelsübliche Reagenzien können die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Derivate verwendet werden, um die Proteolyse eines Zielseptids in biochemischen oder zellulären Analysen für ICE und ICE-Homologe zu blockieren, oder können derivatisiert werden, um an ein stabiles Harz als angebundenes Substrat für Affinitätschromatographieanwendungen zu binden. Diese und andere Verwendungen, welche handelsübliche Cysteinproteaseinhibitoren kennzeichnen, werden für Fachleute offensichtlich sein.

[0120] Damit diese Erfindung besser verstanden wird, werden die folgenden Beispiele dargelegt. Diese Beispiele sind nur zum Zweck der Veranschaulichung und nicht auf irgendeine Weise als Beschränken des Umfangs der Erfindung aufzufassen.

Allgemeine Verfahren

[0121] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in unterschiedlichen biologischen Analysen untersucht werden, einschließlich jener in den Beispielen 2 – 4 beschriebenen.

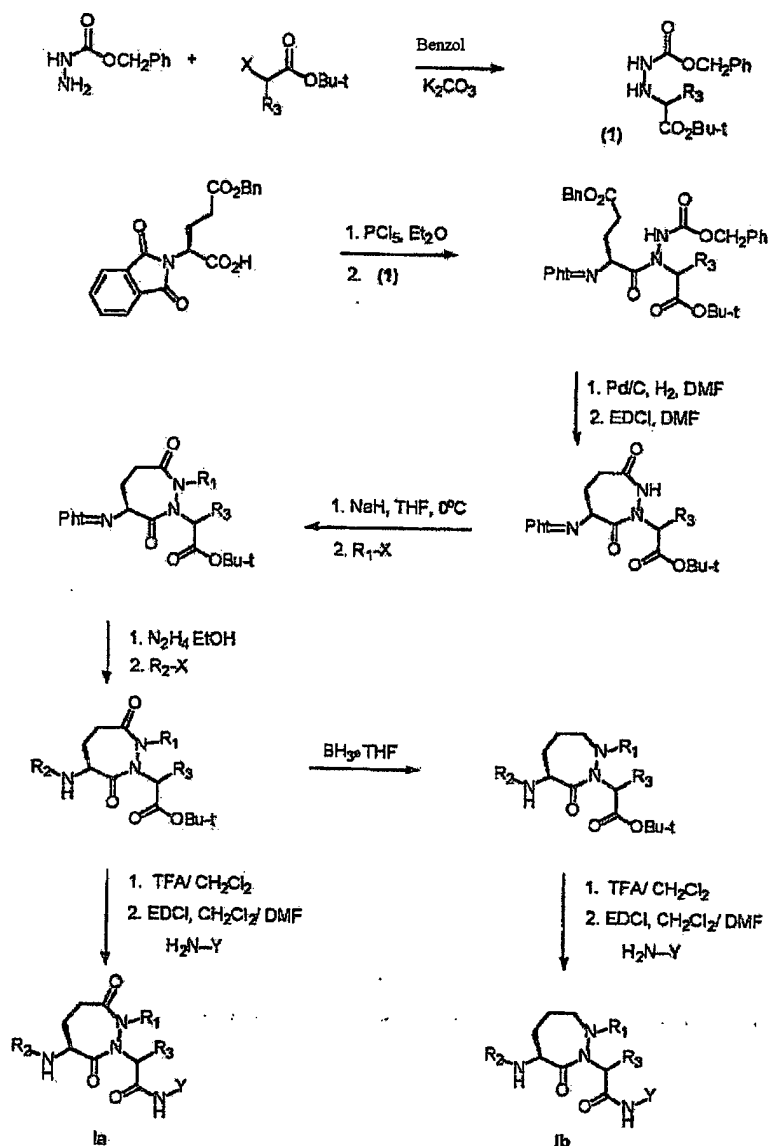
[0122] Andere Analysen, die verwendet werden können, um die erfindungsgemäßen Verbindungen zu untersuchen, sind in der PCT-Anmeldung PCT/US96/20843 offenbart, veröffentlicht am 26. Juni 1997 unter der Veröffentlichungsnr. WO 97/22619, welche hierin durch Bezugnahme aufgenommen ist. Derartige Analysen schließen Bestimmungen der in vivo-Bioverfügbarkeit, pharmakokinetische Untersuchungen in Maus, Hemmung von ICE-Homologen, Hemmung von Apoptose, Akut-Analyse in vivo zur Wirksamkeit der Entzündungshemmung, Messung von Blutwerten, IGIF-Analysen, peritoneale Carrageen-Entzündungsanalyse bei der Maus und durch Typ II-Kollagen hervorgerufene Arthritis ein.

Beispiel 1

[0123] Erfindungsgemäße Verbindungen können gemäß veröffentlichter Verfahren, wie zum Beispiel die in Robl, J. A. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 4, Seiten 2055 – 2060 (1994) oder im Patent der Vereinigten Staaten Nr. 4,465,679 beschriebenen Verfahren, welche hierin durch Bezugnahme aufgenommen sind, hergestellt werden. Fachleute werden erkennen, dass derartige Verfahren modifiziert werden können, um die erfindungsgemäßen Verbindungen zu erhalten.

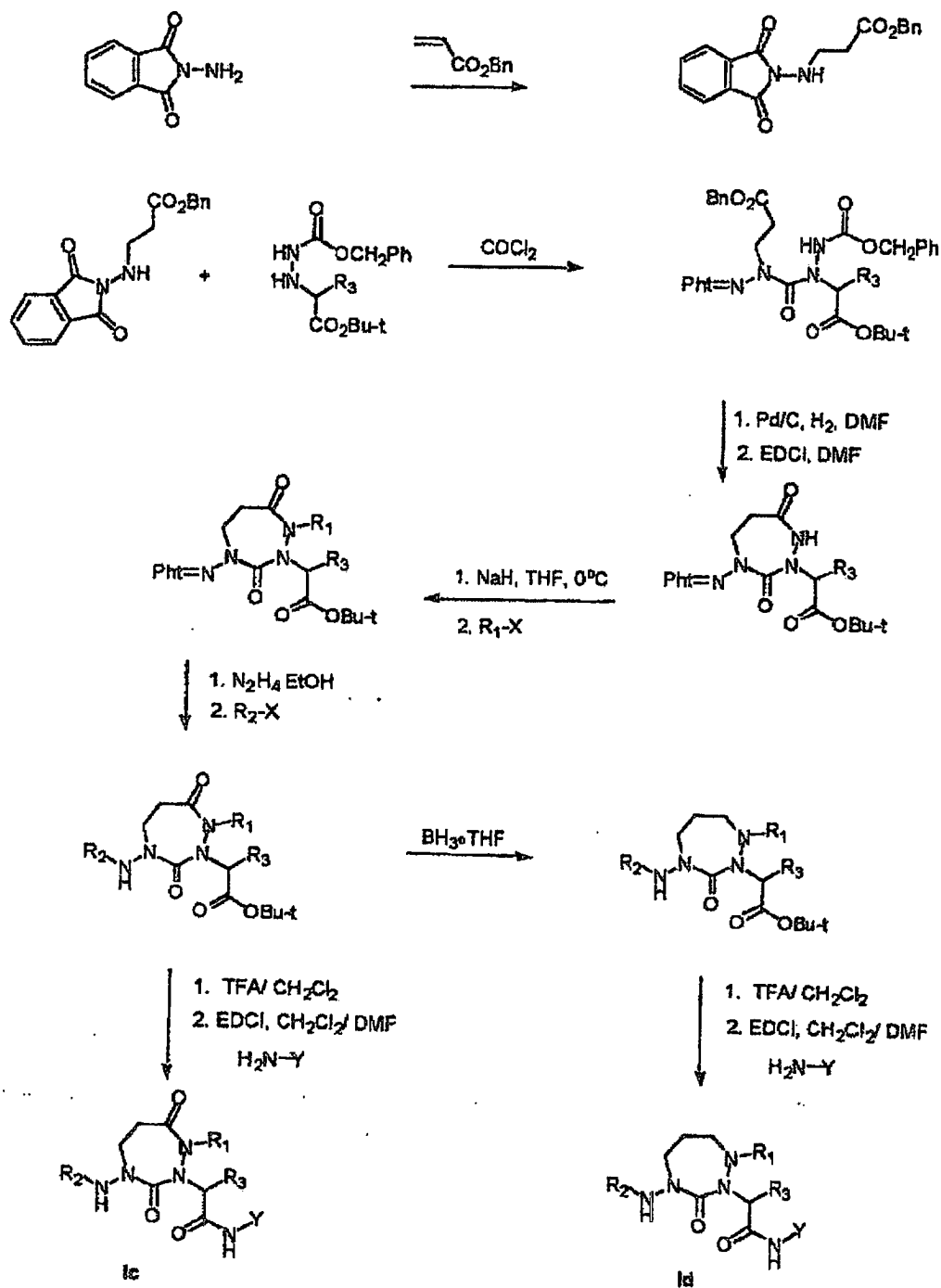
[0124] Zum Beispiel können die durch die Formel (Ia) oder (Ib) dargestellten Verbindungen, wie in Schema 1 beschrieben, hergestellt werden.

Schema 1. Synthese von Analoga der Ausführungsformen Ia und Ib



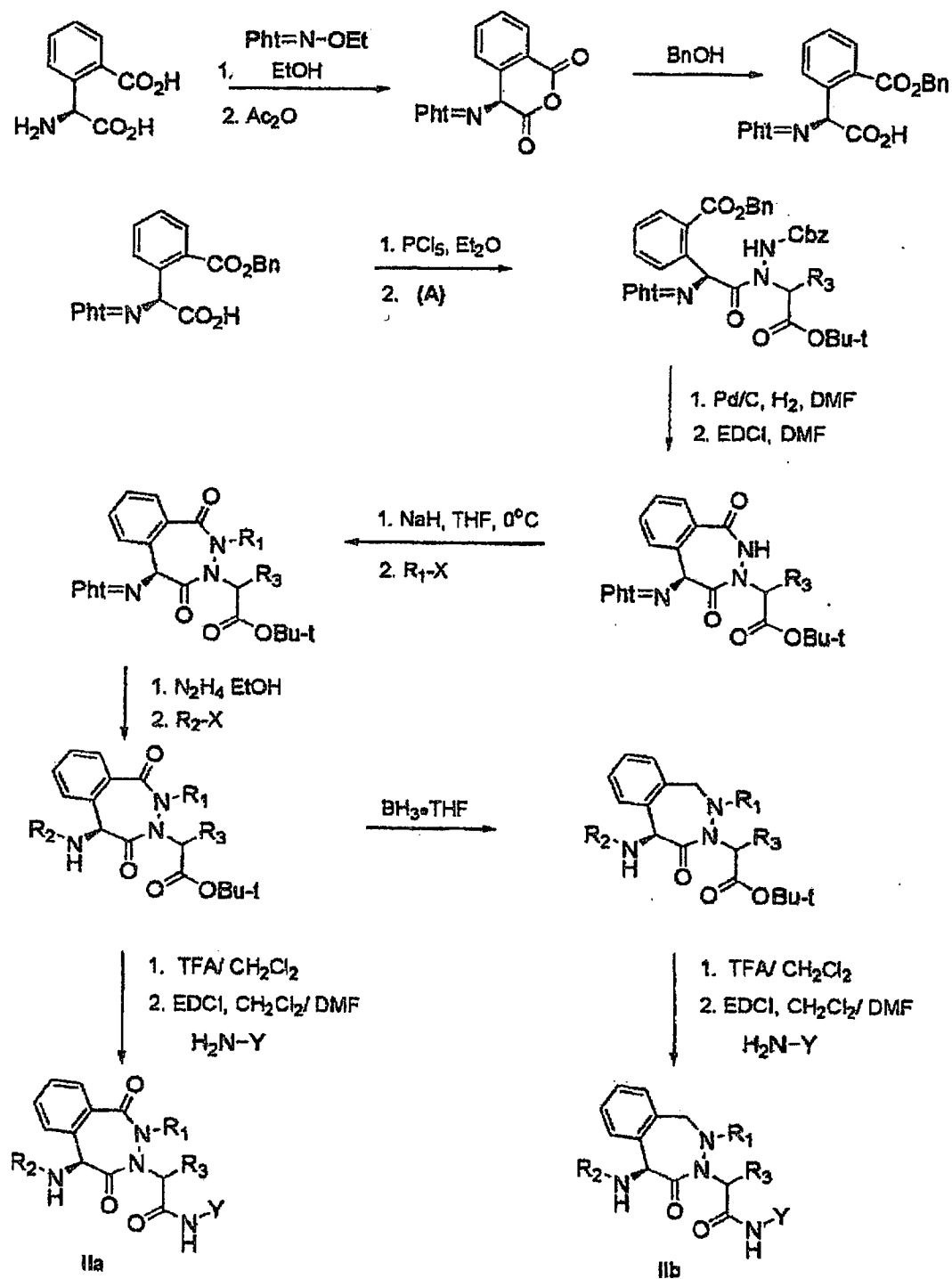
[0125] Zum Beispiel können die durch die Formel (Ic) oder (Id) dargestellten Verbindungen, wie in Schema 2 beschrieben, hergestellt werden.

Schema 2. Synthese von Analoga der Ausführungsform Ic und Id



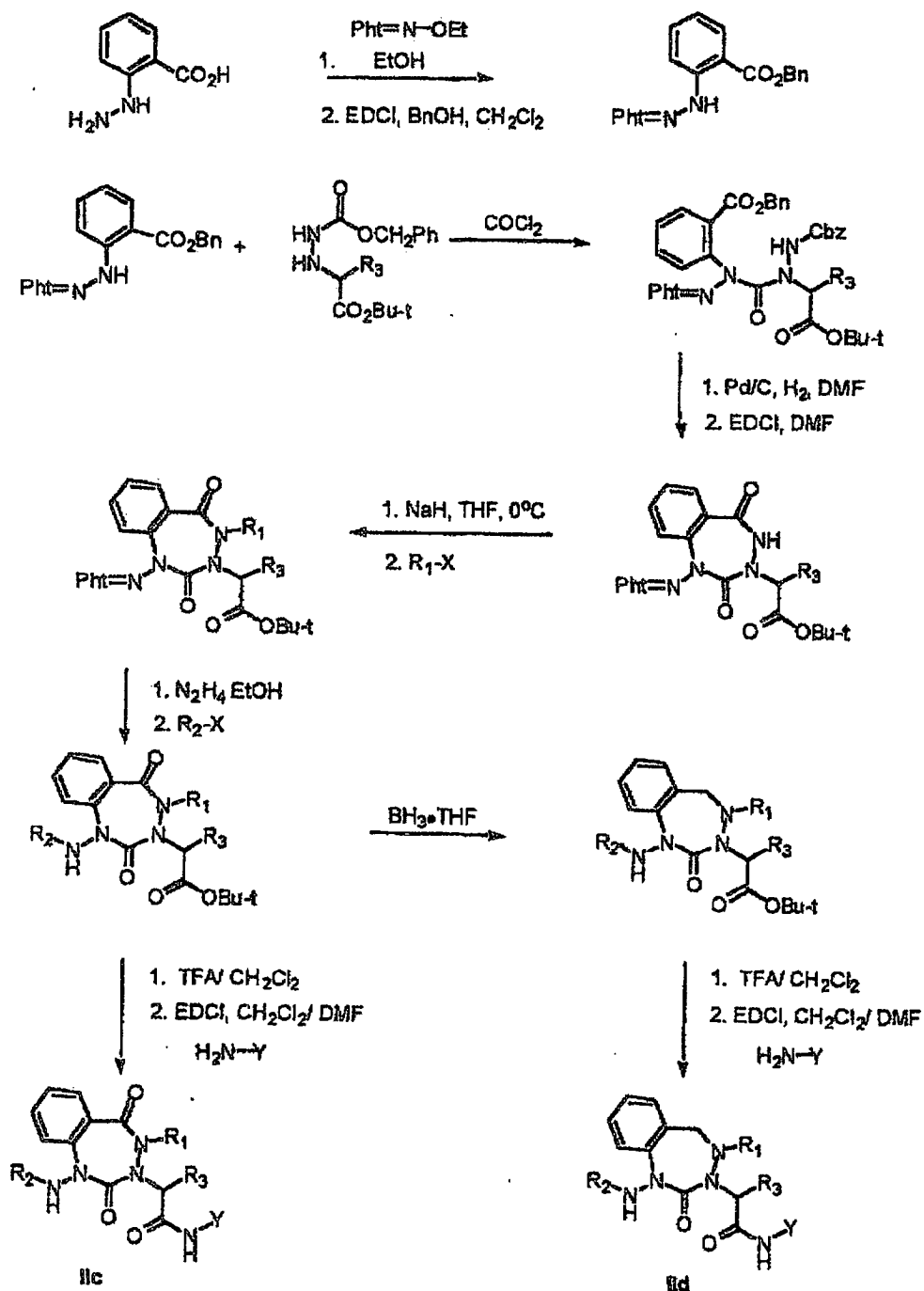
[0126] Zum Beispiel können die durch die Formel (IIa) oder (IIb) dargestellten Verbindungen, wie in Schema 3 beschrieben, hergestellt werden.

Schema 3. Synthese der Ausführungsformen IIa und IIb



[0127] Zum Beispiel können die durch die Formel (IIc) oder (IId) dargestellten Verbindungen, wie in Schema 4 beschrieben, hergestellt werden:

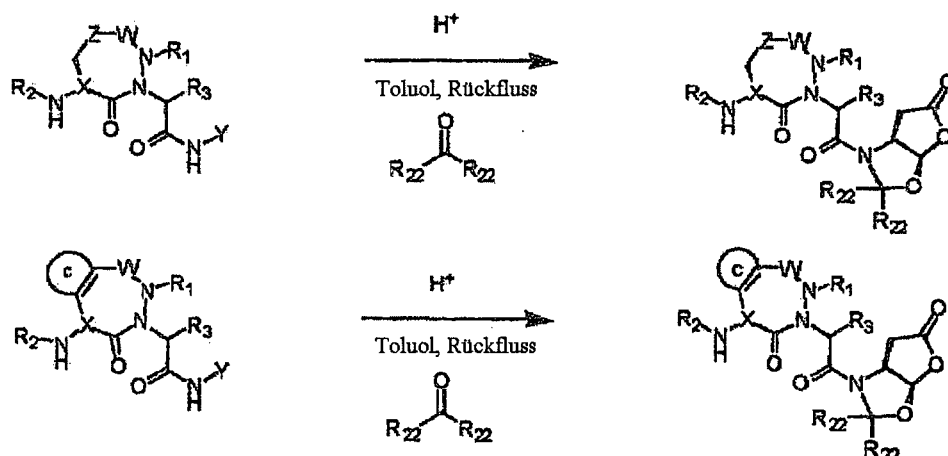
Schema 4. Synthese der Ausführungsformen IIc und II d



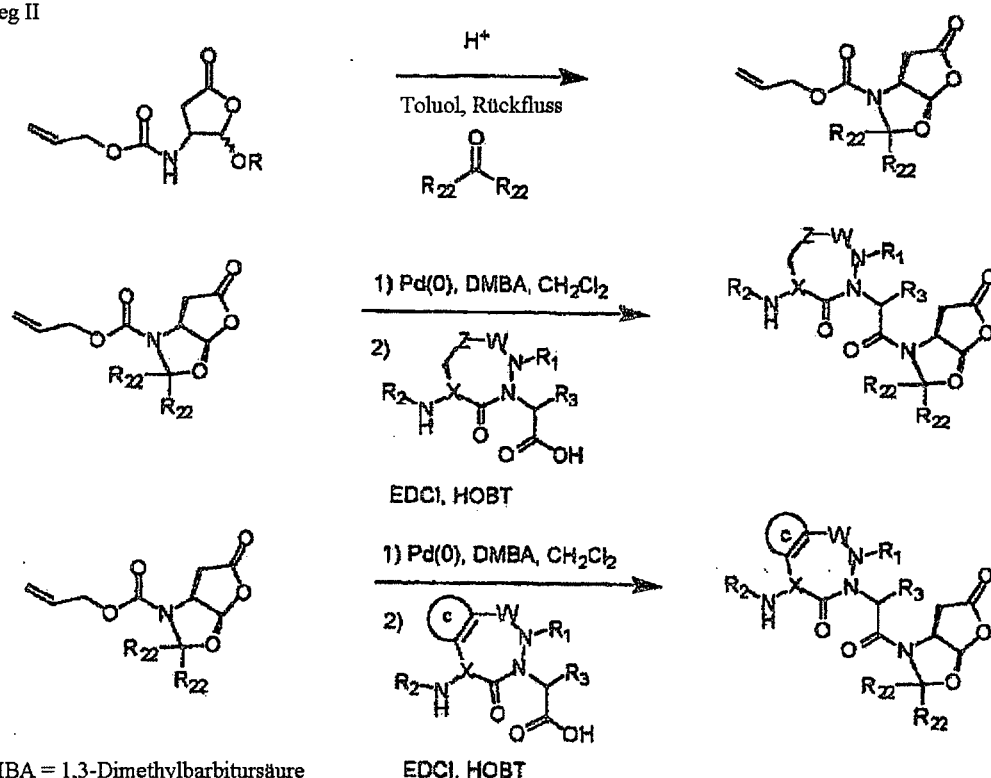
[0128] Durch die Formel (I) oder (II) dargestellte Verbindungen, wobei R^{19} und Y zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring (g) bilden, können, wie in Schema 5 beschrieben, hergestellt werden.

Schema 5. Synthese von Analoga der Ausführungsform (g)

Weg I



Weg II



DMBA = 1,3-Dimethylbarbitursäure

EDCI, HOBT

[0129] Schema 5 beschreibt die Synthese von Verbindungen, wobei m 0 ist. Verbindungen, wobei m 1 ist, können durch ähnliche Verfahren hergestellt werden. Das N-Alloc geschützte Amin kann mit anderen Gruppen, die dem Fachmann bekannt sind, geschützt werden. Das Palladiumkupplungsverfahren wird detaillierter in der PCT-Anmeldung PCT/US96/20843, Veröffentlichungsnr. WO 97/22619, das hierin unter Bezugnahme aufgenommen ist, beschrieben.

[0130] Die Schemata 1 – 5 beschreiben die Synthese bestimmter erfindungsgemäßer Ausführungsformen. Andere Ausführungsformen können durch ähnliche Verfahren hergestellt werden.

Beispiel 2

1. Enzym-Analyse mit im UV sichtbarem Substrat

[0131] Diese Analyse wird unter Verwendung eines Succinyl-Tyr-Val-Ala-Asp-p-Nitroanilid-Substrats durchgeführt. Die Synthese von analogen Substraten wird von L. A. Reiter (Int. J. Peptide Protein Res., 43, Seiten

87 – 96 (1994)) beschrieben. Das Analysengemisch enthält:
 65 µl Puffer (10 mM Tris, 1 mM DTT, 0,1 % CHAPS, @pH 8,1)
 10 µl ICE (50 nM Endkonzentration, um eine Geschwindigkeit von ~ 1 mOD/min zu geben)
 5 µl DMSO/Inhibitorgemisch
 20 µl 400 µM Substrat (80 µM Endkonzentration)
 100 µl Gesamtumsetzungsvolumen

[0132] Die sichtbare ICE-Analyse wird in einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen durchgeführt. Puffer, ICE und DMSO (falls Inhibitor vorliegt) werden zu den Vertiefungen in der aufgelisteten Reihenfolge gegeben. Man lässt die Komponenten stehen, um sie 15 Minuten lang, ausgehend von dem Zeitpunkt, bei dem alle Komponenten in allen Vertiefungen vorliegen, bei Raumtemperatur zu inkubieren. Das Mikrotiterplatten-Lesegerät ist eingestellt, dass es bei 37 °C inkubiert. Nach der 15 Minuten langen Inkubation wird Substrat direkt in die Vertiefungen gegeben, und die Umsetzung wird durch das Folgen der Freisetzung des Chromophors (pNA) bei 405 – 603 nm 20 Minuten lang bei 37 °C überwacht. Eine lineare Anpassung der Daten wird durchgeführt, und die Geschwindigkeit wird in mOD/min berechnet. DMSO liegt nur während der Experimente, die Inhibitoren einbeziehen, vor, Puffer wird verwendet, um das Volumen in den anderen Experimenten auf 100 µl zu bringen.

2. Enzymanalyse mit fluoreszierendem Substrat

[0133] Diese Analyse wird im Wesentlichen gemäß Thornberry et al., Nature, 356, Seiten 768 – 774 (1992), unter Verwendung von Substrat 17, auf das in dem Artikel Bezug genommen wird, durchgeführt. Das Substrat ist: Acetyl-Tyr-Val-Ala-Asp-amino-4-methylcumarin (AMC). Die folgenden Komponenten werden gemischt:
 65 µl Puffer (10 mM Tris, 1 mM DTT, 0,1 % CHAPS, pH 8,1)
 10 µl ICE (2 – 10 nM Endkonzentration)
 5 µl DMSO/Inhibitorlösung
 20 µl 150 µM Substrat (30 µM Endk.)
 100 µl Gesamtumsetzungsvolumen

[0134] Die Analyse wird in einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen durchgeführt. Puffer und ICE werden zu den Vertiefungen gegeben. Die Komponenten werden stehen gelassen, um 15 Minuten lang bei 37 °C in einer temperaturkontrollierten Platte mit Vertiefungen zu inkubieren. Nach der 15 Minuten langen Inkubation wird die Umsetzung durch direkte Zugabe des Substrats in die Vertiefungen gestartet, und die Umsetzung wird durch Folgen der Freisetzung des AMC-Fluorophors unter Verwendung einer Anregungswellenlänge von 380 nm und einer Emissionswellenlänge von 460 nm 30 Minuten lang bei 37 °C überwacht. Eine lineare Anpassung der Daten wird für jede Vertiefung durchgeführt, und eine Geschwindigkeit wird in Fluoreszenzeinheiten pro Sekunde bestimmt.

[0135] Zur Bestimmung der Enzym-Hemmungs-Konstanten (K_i) oder der Art der Hemmung (kompetitiv, unkompetitiv oder nicht kompetitiv) werden die Geschwindigkeitsdaten, die in den Enzymanalysen bei variierenden Inhibitorkonzentrationen bestimmt wurden, mit dem Computer an Standard-Enzymkinetikkgleichungen angepasst (siehe I. H. Segel, Enzyme Kinetics, Wiley-Interscience, 1975).

[0136] Die Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung für irreversible Inhibitoren wurde durch das Anpassen der Fluoreszenz- vs Zeitdaten an die Fortschritts-Gleichungen von Morrison bestimmt. Morrison, J. F., Mol. Cell. Biophys., 2, Seiten 347 – 368 (1985). Thornberry et al. veröffentlichten eine Beschreibung dieser Verfahren zur Messung der Geschwindigkeitskonstanten irreversibler Inhibitoren von ICE. Thornberry, N. A., et al. Biochemistry, 33, Seiten 3923 – 3940 (1994). Für Verbindungen, bei denen kinetisch keine vorherige Komplexbildung beobachtet werden kann, werden die Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung (k_{inact}) direkt aus der Steigung der linearen Kurven von $k_{beob.}$ vs Inhibitorkonzentration $[I]$ abgeleitet. Für Verbindungen, bei denen eine vorherige Komplexbildung zum Enzym detektiert werden kann, werden die hyperbolischen Kurven von $k_{beob.}$ vs $[I]$ an die Gleichung für Sättigungskinetiken angepasst, um zuerst K_i und k' zu erstellen. Die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung k_{inact} ist dann durch k'/K_i gegeben.

3. PBMC Zellanalyse

[0137] IL-1 β -Analyse mit einer gemischten Population menschlicher peripherer einkerniger Blutzellen (PBMC) oder mit angereicherten adhären einkernigen Zellen

[0138] Die Prozessierung von prä-IL-1 β durch ICE kann in der Zellkultur unter Verwendung einer Vielfalt von Zellquellen gemessen werden. Von gesunden Spendern erhaltene menschliche PBMC stellen eine gemischte

Population von Lymphocyten-Subtypen und einkernigen Zellen bereit, die ein Spektrum von Interleukinen und Cytokinen als Antwort auf viele Klassen physiologischer Stimulatoren produzieren. Adhärente einkernige Zellen aus PBMC stellen eine angereicherte Quelle normaler Monocyten für selektive Studien der Cytokinproduktion durch aktivierte Zellen bereit.

Experimentelles Verfahren:

[0139] Eine Ausgangsverdünnungsreihe der Testverbindung in DMSO oder Ethanol wird hergestellt, mit einer anschließenden Verdünnung in RPMI-10 % FBS-Medium (welches 2 mM L-Glutamin, 10 mM HEPES, 50 U und 50 µg/ml Pen/Strep enthält), um Arzneistoffe mit jeweils 4x der Test-Endkonzentration zu erbringen, welche 0,4 % DMSO oder 0,4 % Ethanol enthalten. Die Endkonzentration an DMSO ist für alle Arzneistoffverdünnungen 0,1 %. Eine Konzentrationstitration, welche die für eine Testverbindung in einer ICE-Hemmungsanalyse bestimmte scheinbare K_i umfasst, wird im Allgemeinen für die erste Verbindungssichtung verwendet.

[0140] Im Allgemeinen werden 5 – 6 Verdünnungen der Verbindung getestet, und die zelluläre Komponente der Analyse wird doppelt durchgeführt, mit doppelten ELISA-Bestimmungen jedes Zellkulturüberstands.

PBMC-Isolation und IL-1-Analyse:

[0141] Aus einem Pint menschlichem Blut isolierte Lymphocytenmanschettzellen (was ein Endvolumen von 40 – 45 ml Plasma plus Zellen erbringt) werden mit Medium auf 80 ml verdünnt und LeukoPREP-Trennungsröhrchen (Becton Dickinson) werden jeweils mit 10 ml Zellsuspension überschichtet. Nach 15 min langer Zentrifugation bei 1500 – 1800 × g wird die Plasma/Mediumschicht abgesaugt und dann wird die einkernige Zellschicht mit einer Pasteurpipette gesammelt und in ein konisches 15 ml-Zentrifugenröhrchen (Corning) überführt. Medium wird zugegeben, um das Volumen auf 15 ml zu bringen, die Zellen werden durch Umdrehen sanft gemischt und bei 300 × g 15 min lang zentrifugiert. Das PBMC-Pellet wird in einem geringen Volumen an Medium resuspendiert, die Zellen werden gezählt und auf 6×10^6 Zellen/ml eingestellt.

[0142] Für die zelluläre Analyse werden 1 ml der Zellsuspension, 0,5 ml der Testverbindungsverdünnung und 0,5 ml LPS Lösung (Sigma #L-3012; 20 ng/ml Lösung, hergestellt in RPMI-Komplettmedium; LPS-Endkonzentration 5 ng/ml) in jede Vertiefung einer Gewebekulturplatte mit 24 Vertiefungen mit flachem Boden (Corning) gegeben. Die 0,5 ml-Zugaben der Testverbindung und von LPS sind gewöhnlich ausreichend, um die Inhalte der Vertiefungen zu mischen. Drei Kontrollgemische werden pro Experiment durchgeführt, entweder mit LPS alleine, Lösungsmittelvehikel-Kontrolle und/oder zusätzlichem Medium, um das Endvolumen der Kultur auf 2,0 ml einzustellen. Die Zellkulturen werden 16 – 18 Std. lang bei 37 °C in Gegenwart von 5 % CO₂ inkubiert.

[0143] Am Ende des Inkubationszeitraums werden die Zellen geerntet und in konische 15 ml Zentrifugenröhrchen überführt. Nach 10 min langer Zentrifugation bei 200 × g werden die Überstände geerntet und in 1,5 ml-Eppendorfröhrchen überführt. Es sollte beachtet werden, dass das Zellpellet für eine biochemische Bestimmung des Gehalts an prä-IL-1β und/oder reifem IL-1β in Cytosolextrakten durch Western-Blot-Verfahren oder ELISA mit prä-IL-β spezifischen Antiseren benutzt werden kann.

Isolierung von adhärenenten einkernigen Zellen:

[0144] PBMC werden, wie vorstehend beschrieben, isoliert und hergestellt. Medium (1,0 ml) wird zuerst zu den Vertiefungen gegeben, gefolgt von 0,5 ml der PBMC-Suspension.

[0145] Nach einer Stunde Inkubation werden die Platten sanft geschüttelt und nicht-adhärente Zellen aus jeder Vertiefung abgesaugt. Die Vertiefungen werden dann dreimal sanft mit 1,0 ml Medium gewaschen und letztendlich in 1,0 ml Medium resuspendiert. Die Anreicherung auf adhärenente Zellen ergibt im Allgemeinen $2,5 - 3,0 \times 10^5$ Zellen pro Vertiefung. Die Zugabe der Testverbindungen, von LPS, Inkubationsbedingungen der Zellen und die Bearbeitung des Überstands läuft, wie vorstehend beschrieben, ab.

ELISA:

[0146] Quantikine-Kits (R&D Systems) können zur Messung von reifem IL-1β verwendet werden. Die Analysen werden gemäß den Anweisungen des Herstellers durchgeführt. Die Mengen von reifem IL-1β von etwa 1 – 3 ng/ml werden sowohl in PBMC als auch in adhärenenten einkernigen positiven Zellkontrollen beobachtet. ELISA-Analysen werden an 1:5-, 1:10- und 1:20-Verdünnungen der Überstände von LPS-positiven Kontrollen durchgeführt, um die optimale Verdünnung für Überstände des Testreihe auszuwählen.

[0147] Die inhibitorische Stärke der Verbindungen kann durch einen IC_{50} -Wert dargestellt werden, welcher die Konzentration des Inhibitors ist, bei welcher im Vergleich zu den Positivkontrollen 50 % reifes IL-1 β im Überstand nachgewiesen wird.

[0148] Der Fachmann erkennt, dass die in den Zellanalysen erhaltenen Werte von mehreren Faktoren abhängen können. Die Werte mögen nicht notwendigerweise präzise quantitative Ergebnisse darstellen.

Beispiel 3

Gesamtblutanalyse zur IL-1 β -Produktion

[0149] Gesamtblutanalyse- IC_{50} -Werte für erfindungsgemäße Verbindungen wurden unter Verwendung des nachstehend beschriebenen Verfahrens erhalten:

Ziel:

[0150] Die Gesamtblutanalyse ist ein einfaches Verfahren zur Messung der Produktion von IL-1 β (oder von anderen Cytokinen) und der Aktivität von möglichen Inhibitoren. Die Komplexität dieses Analysesystems mit seinem ganzen Komplement an lymphoiden und entzündlichen Zellarten, dem Spektrum an Plasmaproteinen und roten Blutzellen ist eine ideale in vitro-Darstellung menschlicher physiologischer in vivo-Zustände.

Materialien:

Pyrogen-freie Spritzen (~ 30 cm³)

Pyrogen-freie sterile Vakuumröhrchen, welche lyophilisiertes Na₂EDTA (4,5 mg/10 ml Röhrchen) enthalten

Menschliche Gesamtblutprobe (~ 30 – 50 cm³)

1,5 ml Eppendorfröhrchen

Vorratslösungen der Testverbindung (~ 25 mM in DMSO oder in einem anderen Lösungsmittel)

Endotoxin-freie Natriumchloridlösung (0,9 %) und HBSS-Lipopolysaccharide (Sigma; Kat.# L-3012)-Vorratslösung mit 1 mg/ml in HBSS

IL-1 β ELISA Kit (R & D Systems; Kat # DLB50)

TNF α ELISA Kit 8R & D Systems; Kat # DTA50)

Wasserbad oder Inkubator

Experimentelles Verfahren zur Gesamtblutanalyse:

[0151] Man stellt den Inkubator oder das Wasserbad auf 30 °C ein. Man aliquotiert 0,25 ml Blut in 1,5 ml-Eppendorfröhrchen. Anmerkung: Man muss sicher sein, dass das Gefäß mit der Gesamtblutprobe nach jedem zweiten Aliquot umgedreht wird. Unterschiede bei den Wiederholungsversuchen können sich ergeben, falls die Zellen sedimentieren und nicht einheitlich suspendiert sind. Die Verwendung einer positiven Verdrängungsspitze wird ebenfalls Unterschiede zwischen den Aliquoten der Wiederholungsversuche minimieren.

[0152] Man stellt Arzneistoffverdünnungen in steriler, pyrogen-freier Kochsalzlösung durch serielle Verdünnung her. Eine Verdünnungsreihe, welche den scheinbaren K_f -Wert für eine Testverbindung, die durch eine ICE-Inhibierungsanalyse bestimmt wurde, umfasst, wird im Allgemeinen für die primäre Verbindungsdurchmusterung verwendet. Für extrem hydrophobe Verbindungen stellt man Verdünnungen der Verbindung in frischem Plasma, welches vom gleichen Blutspender erhalten wurde, oder in PBS-enthaltendem 5 % DMSO her, um die Löslichkeit zu verbessern.

[0153] Man gibt 25 μ l Verdünnung der Testverbindung oder eine Vehikelkontrolle zu und mischt die Probe sanft. Dann gibt man 5,0 μ l LPS Lösung (250 ng/ml vorrätig, frisch hergestellt: 5,0 ng/ml Endkonzentration an LPS) zu und mischt wieder. Man inkubiert die Röhrchen unter gelegentlichem Mischen 16 bis 18 Std. lang bei 30 °C in einem Wasserbad. In einer anderen Ausführungsform können die Röhrchen für den gleichen Inkubationszeitraum in einen rotierenden Apparat gestelt werden, der auf 4 U/min eingestellt ist. Diese Analyse sollte in doppelter oder in dreifacher Ausführung mit den folgenden Kontrollen aufgestellt werden: Negativkontrolle – kein LPS; Positivkontrolle – kein Testinhibitor; Vehikelkontrolle – die höchste Konzentration an DMSO oder Lösungsmittel für die Verbindung, das im Experiment verwendet wird. Zusätzliche Kochsalzlösung wird allen Kontrollröhrchen zugegeben, um das Volumen für sowohl die Kontrolle als auch die experimentellen Gesamtbluttestproben zu normalisieren.

[0154] Nach dem Inkubationszeitraum werden die Gesamtblutproben 10 Minuten lang bei ~ 2000 U/min in der Mikrofuge zentrifugiert, das Plasma wird in ein frisches Mikrofugengefäß überführt und gegebenenfalls bei 1000 × g zentrifugiert, um die restlichen Plättchen zu pelletieren. Plasmaproben können vor der Analyse der Cytokinmengen durch ELISA bei -70 °C eingefroren gelagert werden.

ELISA:

[0155] R & D Systems (614 McKinley Place N. E. Minneapolis, MN 55413)-Quantikine-Kits können zur Messung von IL-1 β und TNF- α verwendet werden. Die Analysen werden gemäß den Anleitungen des Herstellers durchgeführt. IL-1 β -Mengen von ~ 1 – 5 ng/ml in den Positivkontrollen bei einer Auswahl von Individuen können beobachtet werden. Eine 1 : 200 Verdünnung des Plasmas aller Proben reicht gewöhnlicherweise für die Experimente aus, damit die Ergebnisse vom ELISA in den linearen Bereich der ELISA-Standardkurven fallen. Es kann notwendig sein, Standardverdünnungen zu optimieren, falls man Unterschiede in der Gesamtblutanalyse beobachtet. Nerad, J. L. et al., J. Leukocyte Biol., 52, Seiten 687 – 692 (1992).

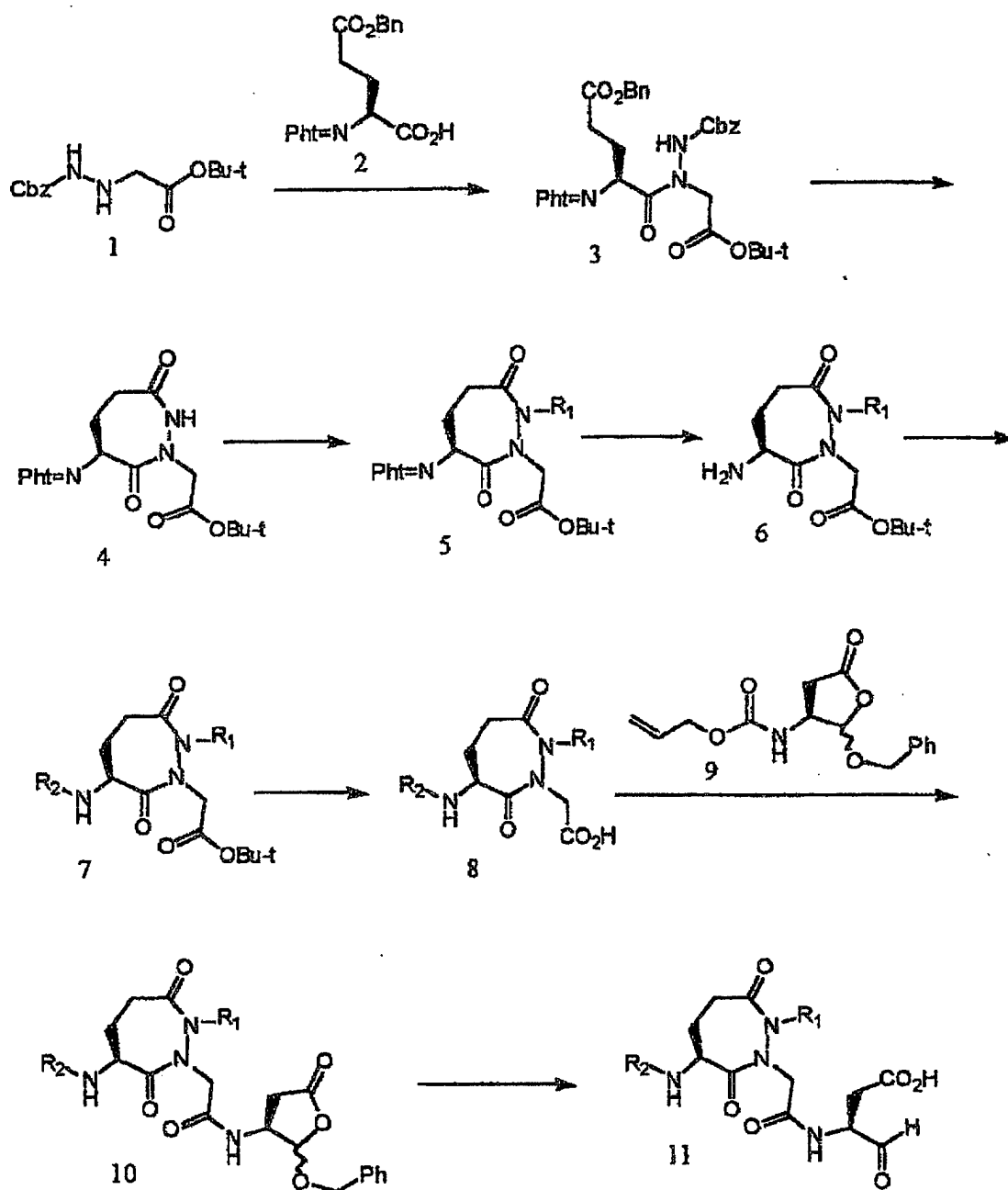
Beispiel 4

[0156] Die antivirale Wirksamkeit von Verbindungen kann in unterschiedlichen in vitro- und in vivo-Analysen bestimmt werden. Zum Beispiel können Verbindungen in viralen in vitro-Replikationsanalysen getestet werden. In in vitro-Analysen können ganze Zellen oder isolierte zelluläre Komponenten verwendet werden. In vivo-Analysen schließen Tiermodelle für Viruserkrankungen ein. Beispiele für derartige Tiermodelle schließen Nagetiermodelle für HBV- oder HCV-Infektion, das Waldmurmeltiermodell für HBV-Infektion und das Schimpansenmodell für die HCV-Infektion ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

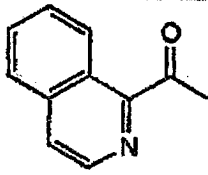
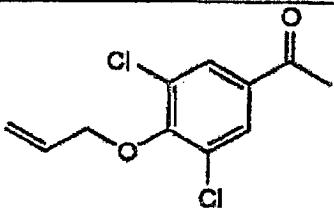
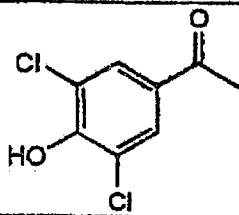
[0157] Erfindungsgemäße Verbindungen können auch in Tiermodellen für eine durch Alkoholinduzierte-Erkrankung induziert werden, der mit der Nahrung aufgenommen wird.

Beispiel 5

[0158] Verbindungen 10a – 10d und 11a – 11d wurden, wie nachstehend beschrieben, hergestellt:



Verbindungen	R ₁
5a und 6a	Benzyl
5b	Allyl
5c und 6c	1-Propyl

Verbindungen	R ₁	R ₂
7b 8b 10b 11b	1-Propyl	
7c 8c 10c	1-Propyl	
10d 11c	1-Propyl	

[0159] Herstellung von (N-Benzoyloxycarbonyl-hydrazino)-essigsäure-tert-butylester (1). Zu einem Gemisch aus Benzylcarbamat (25,0 g, 150 mmol), Kaliumcarbonat (20,78 g, 150 mmol) in 230 ml Dimethylformamid (DMF) wurde tert-Butylbromacetat (26,4 g, 145 mmol) gegeben. Die Suspension wurde 16 Std. lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde mit 1000 ml Ethylacetat verdünnt, mit Eiswasser, dann dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, um ein klares Öl zu liefern, welches durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (9/1 bis 7/3) gereinigt wurde, um 23,55 g (62 % Ausbeute) der Titelverbindung zu geben. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 3,55 (s, 2H), 4,20 (br, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,70 (br, 1H), 7,40 (s, 5H). Analytische HPLC*: 10,11 min

[0160] Herstellung von 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)pentandisäure-5-benzylester (2). Ein Gemisch aus γ-Benzyl-1-glutamat (11,85 g, 50 mmol) und Phthalsäureanhydrid (7,40 g, 50 mmol) in Toluol (150 ml) wurde mit einem Dean-Stark Rohr unter Rückfluss 16 Stunden lang erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat/Essigsäure (90/10/1 bis 50/50/1) gereinigt, um 14,83 g (80 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR 500 MHz, CDCl₃) δ 2,40 – 2,70 (m, 4H), 4,95 – 5,10 (m, 3H), 7,27 – 7,40 (m, 5H), 7,70 – 7,95 (m, 4H). Analytische HPLC: 13,28 min LC-MS (ES⁺): m/e = 368 (M+H⁺).

[0161] Herstellung von 5-(N'-Benzoyloxycarbonyl-N-tert-butoxycarbonylmethyl-hydrazino)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-oxo-pentansäurebenzylester (3). Zu einer Lösung aus 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pentandisäure-5-benzylester (2) (1,84 g, 5 mmol) in 25 ml Dichlormethan mit 0,1 ml Dimethylformamid (DMF) wurde bei 0 °C tropfenweise Oxalylchlorid (666 mg, 5,25 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 30 min lang bei 0 °C, dann eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. K₂CO₃ (1,03 g) wurde bei 0 °C zugegeben, gefolgt von einer Lösung aus (N-Benzoyloxycarbonyl-hydrazino)-essigsäure-tert-butylester (1) (1,40 g, 5 mmol) in 5 ml Dichlormethan. Das Gemisch wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde in 400 ml Ethylacetat suspendiert, mit Wasser (200 ml × 2), dann Kochsalzlösung (200 ml × 2) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, im Vakuum konzentriert, um 2,8 g eines klaren Öls zu liefern. Flash-Chromatographie unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat (9/1 bis 7/3) gab 1,93 g (61 % Ausbeute) der Titelverbindung. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (s, 9H), 2,30 – 2,55 (m, 4H), 4,70 – 5,20 (br, 4H), 5,08 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,26 – 7,35 (m, 10H), 7,65 – 7,90 (m, 4H). Analytische HPLC: 14,6 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 630 (M+H⁺).

[0162] Herstellung von [6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3,7-dioxo-[1,2]-diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (4). Eine Suspension aus 5-(N'-Benzoyloxycarbonyl-N-tert-butoxycarbonylmethyl-hydrazino)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-oxo-pentansäurebenzylester (3) und 10 % Palladium auf Kohlenstoff (250 mg) in Tetrahydrofuran (THF) (30 ml)

und DMF (3 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 16 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml Dichlormethan gelöst. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC) (770 mg, 4 mmol) wurde zugegeben, und die Lösung wurde 3,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in Ethylacetat (300 ml) gelöst, dann mit Wasser (100 ml × 2) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat (85/15 bis 50/50) gereinigt, um 1,06 g (75 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 2,30 – 2,40 (m, 1H), 2,40 – 2,50 (m, 1H), 3,05 – 3,12 (m, 1H), 3,38 – 3,48 (m, 1H), 3,90 – 4,00 (d, 1H), 4,60 – 4,70 (d, 1H), 5,55 – 5,63 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 – 7,7,9 (m, 2H), 7,88 – 7,92 (m, 2H). Analytische HPLC: 10,36 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 388 (M+H⁺).

[0163] Herstellung von [2-Benzyl-6-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (5a). Ein Gemisch aus [6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (4) (200 mg, 0,52 mmol), Benzylbromid (110 mg, 0,64 mmol), K₂CO₃ (125 mg, 0,9 mmol) und Benzyltriethylammoniumchlorid (15 mg) in THF (5 ml) wurde 40 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Ethylacetat (99,5/0,5 bis 97,5/2,5) gereinigt, um 166 mg (67 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 2,30 – 2,40 (m, 1H), 2,50 – 2,57 (m, 1H), 3,30 – 3,40 (m, 1H), 3,60 – 3,68 (m, 1H), 3,72 – 3,80 (d, 1H), 4,48 – 4,52 (d, 1H), 4,80 – 4,92 (q, 2H), 5,15 – 5,20 (m, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,70 (d, 2H), 7,82 (d, 2H). Analytische HPLC: 13,43 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 478 (M+H⁺).

[0164] (2-Allyl-6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl)-essigsäure-tert-butylester (5b) wurde aus 4 und Allylbromid durch das Verfahren und die Chromatographie, die verwendet wurden, um 5a herzustellen, synthetisiert, um 388 mg (91 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 2,35 – 2,45 (m, 1H), 2,48 – 2,52 (m, 1H), 3,42 – 3,50 (m, 1H), 3,63 – 3,70 (m, 1H), 3,82 – 3,90 (m, 2H), 4,65 – 4,67 (d, 1H), 4,70 – 4,77 (q, 1H), 5,35 – 5,42 (m, 2H), 6,00 – 6,10 (m, 1H), 7,71 – 7,74 (d, 2H), 7,82 – 7,85 (d, 2H). Analytische HPLC: 13,28. LC-MS (ES⁺): m/e = 428 (M+H⁺).

[0165] Herstellung von [6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3,7-dioxo-2-propyl-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (5e). Ein Gemisch aus [2-Allyl-6-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (5b) (380 mg, 0,89 mmol) und 20 % Palladium(II)hydroxid auf Kohlenstoff (Pearlman's Katalysator) (80 mg) in Ethanol (10 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 3 Stunden lang gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, um 380 mg (99,5 % Ausbeute) der Titelverbindung zu geben. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,05 – 1,09 (t, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,71 – 1,82 (m, 2H), 2,33 – 2,46 (m, 1H), 2,46 – 2,53 (m, 1H), 3,00 – 3,09 (m, 1H), 3,43 – 3,60 (m, 2H), 3,95 – 4,00 (d, 1H), 4,10 – 4,18 (m, 1H), 4,54 – 4,58 (d, 1H), 5,40 – 5,45 (m, 1H), 7,70 – 7,76 (m, 2H), 7,80 – 7,85 (m, 2H). Analytische HPLC: 13,53 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 430 (M+H⁺).

[0166] Herstellung von (6-Amino-2-benzyl-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl)-essigsäure-tert-butylester (6a). Eine Lösung aus [2-Benzyl-6-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (5a) (150 mg, 0,31 mmol) und Hydrazinmonohydrat (17,3 mg, 35 mmol) in Ethanol (1,5 ml) wurde 6 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäure (1,5 ml) aufgenommen und 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedampft, und der so erhaltene Rückstand wurde in Ethylacetat (20 ml) gelöst, mit 5 % Na₂CO₃, dann mit Wasser gewaschen. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat (20 ml × 2) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, um 107 mg (98 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,70 – 1,78 (m, 1H), 2,30 – 2,48 (m, 2H), 3,10 – 3,15 (m, 1H), 3,30 – 3,38 (m, 1H), 3,95 – 4,00 (d, 1H), 4,36 – 4,40 (d, 1H), 4,45 – 4,49 (d, 1H), 5,07 – 5,12 (d, 1H), 7,28 – 7,38 (m, 5H). Analytische HPLC: 8,03 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 348 (M+H⁺).

[0167] (6-Amino-3,7-dioxo-2-propyl-(1,2)diazepan-1-yl)-essigsäure-tert-butylester (6c) wurde aus 5c durch das Verfahren, das verwendet wurde um 6a herzustellen, hergestellt, um 182 mg (69 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,94 – 1,01 (t, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,55 – 1,67 (m, 2H), 1,70 – 1,80 (m, 1H), 2,30 – 2,37 (m, 1H), 2,50 – 2,60 (m, 1H), 3,10 – 3,18 (m, 1H), 3,21 – 3,28 (m, 1H), 3,81 – 3,87 (m, 1H), 3,91 – 3,98 (m, 1H), 4,10 – 4,15 (d, 1H), 4,39 – 4,43 (d, 1H). Analytische HPLC: 6,10 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 300 (M+H⁺).

[0168] Herstellung von {2-Benzyl-6-[(isochinolin-1-carbonyl)-amino]-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl}-essigsäure-tert-butylester (7a). Zu einer Lösung aus Isochinolin-1-carbonsäure (173 mg, 1 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde HOBT (135 mg, 1 mmol), gefolgt von EDC (192 mg, 1 mmol) bei 0 °C gegeben. Das Gemisch wurde 15 min lang gerührt, und eine Lösung aus (6-Amino-2-benzyl-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl)-essigsäure-tert-butylester (6a) (105 mg, 0,30 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde zugegeben. Die Umsetzung wurde 30 min lang bei 0 °C, dann 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt und mit Wasser (50 ml × 3) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, um einen hellgelben Feststoff zu geben, der durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Ethylacetat (95/5 bis 85/15) gereinigt wurde, um 128 mg (84 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (s, 9H), 2,02 – 2,10 (m, 1H), 2,50 – 2,57 (m, 1H), 2,88 – 2,97 (m, 1H), 3,60 – 3,70 (m, 1H), 3,84 – 3,89 (d, 1H), 4,52 – 4,57 (d, 1H), 4,84 – 4,98 (m, 3H), 7,26 – 7,42 (m, 5H), 7,64 – 7,84 (m, 4H), 8,45 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,44 (d, 1H). Analytische HPLC: 14,20 min. LC-MS (ES⁺) : m/e = 503 (M+H⁺).

[0169] [6-(Isochinolin-1-carboxylamino)-3,7-dioxo-2-propyl-[1,2]-diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (7b) wurde aus (6-Amino-3,7-dioxo-2-propyl-[1,2]-diazepan-1-yl)-essigsäure-tert-butylester (6c) und Isochinolin-1-carbonsäure durch das Verfahren und die Chromatographie, die verwendet wurden, um 7a herzustellen, hergestellt, um 234 mg (86 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,01 – 1,07 (t, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,73 – 1,82 (m, 1H), 2,03 – 2,12 (m, 1H), 2,42 – 2,50 (m, 1H), 2,84 – 2,93 (m, 1H), 3,15 – 3,22 (m, 1H), 3,50 – 3,58 (m, 1H), 4,03 – 4,15 (m, 2H), 4,60 – 4,63 (d, 1H), 5,23 – 5,30 (m, 1H), 7,64 – 7,83 (m, 2H), 7,80 – 7,88 (m, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,55 (d, 1H). Analytische HPLC: 10,45 min. LC-MS (ES⁺) : m/e = 455 (M+H⁺).

[0170] [6-(4-Allyloxy-3,5-dichlor-benzoylamino)-3,7-dioxo-2-propyl-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (7c) wurde aus (6-Amino-3,7-dioxo-2-propyl-[1,2]diazepan-1-yl)-essigsäure-tert-butylester (6c) und 3,5-Dichlor-4-allyloxy-benzoylsäure durch das Verfahren und die Chromatographie, die verwendet wurden, um 7a herzustellen, hergestellt, um 200 mg (72 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,96 – 1,00 (t, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,64 – 1,73 (m, 2H), 1,90 – 1,97 (m, 1H), 2,40 – 2,45 (m, 1H), 2,83 – 2,92 (m, 1H), 3,10 – 3,17 (m, 1H), 3,40 – 3,49 (m, 1H), 4,02 – 4,10 (m, 2H), 4,48 – 4,51 (d, 1H), 4,60 – 4,63 (m, 2H), 5,11 – 5,18 (m, 1H), 5,30 – 5,34 (d, 1H), 5,40 – 5,44 (d, 1H), 6,10 – 6,18 (m, 1H), 7,86 – 7,89 (d, 1H), 7,73 (s, 2H). Analytische HPLC: 10,47 min. LC-MS (ES⁺) : m/e = 528, 530 (M+H⁺).

[0171] Herstellung von Isochinolin-1-carbonsäure-{1-benzyl-2-[(2-benzoyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-methyl]-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-4-yl}-amid (10a). {2-Benzyl-6-[(isochinolin-1-carbonyl)-amino]-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl}-essigsäure-tert-butylester (7a) (115 mg, 0,23 mmol) wurde in 20 % Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan (2 ml) über Nacht gerührt. Die Lösung wurde eingedampft, um {2-Benzyl-6-[(isochinolin-1-carbonyl)-amino]-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl}-essigsäure (8a) zu liefern. ¹H-NMR 500 MHz, CDCl₃) δ 2,05 – 2,11 (m, 1H), 2,45 – 2,50 (m, 1H), 2,72 – 2,83 (m, 1H), 3,45 – 3,54 (m, 1H), 4,01 – 4,06 ((d, 1H), 4,59 – 4,63 (d, 1H), 4,70 – 4,82 (m, 2H), 4,93 – 4,98 (d, 1H), 7,28 – 7,42 (m, 5H), 7,80 – 8,10 (m, 4H), 8,40 – 8,52 (m, 2H), 8,85 (d, 1H). Die Säure (8a) wurde in Dichlormethan (2 ml) gelöst, gefolgt von der Zugabe von HOBT (77 mg, 0,57 mmol) und EDC (110 mg, 0,57 mmol), und 30 min lang gerührt. Eine Lösung aus (2-Benzoyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-carbaminsäureallylester (9, anti-Diastereomer) (166 mg, 0,57 mmol) in Dichlormethan/DMF (3/1 ml), die 30 min lang mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (DMBA) (90 mg, 0,57 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (66 mg, 0,057 mmol) beladen wurde, wurde zugegeben, und das so erhaltene Gemisch wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und mit Wasser (50 ml × 3) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft, um einen hellgelben Feststoff zu geben, der durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol (99,5/0,5 bis 98,5/1,5) gereinigt wurde, um 97,5 mg (67 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2,03 – 2,13 (m, 1H), 2,40 – 2,43 (d, 1H), 2,55 – 2,60 (m, 1H), 2,83 – 2,92 (m, 1H), 3,04 – 3,10 (q, 1H), 3,28 – 3,38 (m, 1H), 4,08 – 4,11 (d, 1H), 4,20 – 4,24 (d, 1H), 4,38 – 4,41 (m, 1H), 4,67 – 4,70 (d, 1H), 4,78 – 4,87 (m, 2H), 4,91 – 5,02 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 6,05 (d, 1H), 7,20 – 7,38 (m, 10H), 7,68 – 7,78 (m, 2H), 7,80 – 7,88 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,49 (d, 1H). Analytische HPLC: 12,53 min. LC-MS (ES⁺) : m/e = 636 (M+H⁺).

[0172] Isochinolin-1-carbonsäure-{2-[(2-benzoyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-methyl]-3,7-dioxo-1-propyl-[1,2]diazepan-4-yl}-amid (10b) wurde aus 7b und den Diastereomeren von 9 durch das Verfahren und die Chromatographie, die verwendet wurden, um 10a herzustellen, synthetisiert, um sowohl das syn-Diastereomer (203 mg, 67 % Ausbeute, höherer Rf) als auch das anti-Diastereomer (93 mg, 31 % Ausbeute, niedriger Rf) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) für das anti-Diastereomer: δ 0,96 – 1,05 (t, 3H), 1,72

– 1,82 (m, 2H), 2,10 – 2,20 (m, 1H), 2,48 – 2,56 (m, 2H), 2,78 – 2,86 (m, 1H), 2,92 – 3,18 (m, 3H), 3,25 – 3,39 (m, 1H), 3,95 – 4,02 (m, 1H), 4,06 – 4,17 (m, 1H), 4,41 – 4,50 (m, 1H), 4,62 – 4,66 (d, 1H), 4,82 – 4,89 (d, 1H), 5,10 – 5,20 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,28 – 7,40 (m, 5H), 7,70 – 7,77 (m, 2H), 7,82 – 7,89 (m, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,52 (d, 1H); für das syn-Diastereomer: δ 0,90 – 0,98 (t, 3H), 1,60 – 1,80 (m, 2H), 2,00 – 2,10 (m, 1H), 2,43 – 2,50 (m, 2H), 2,80 – 2,98 (m, 2H), 3,10 – 3,20 (m, 2H), 4,03 – 4,17 (m, 2H), 4,29 – 4,33 (d, 1H), 4,60 – 4,63 (d, 1H), 4,70 – 4,79 (m, 1H), 4,85 – 4,89 (d, 1H), 5,21 – 5,30 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,28 – 7,33 (m, 5H), 7,64 – 7,78 (m, 2H), 7,83 – 7,90 (m, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,50 (d, 1H). Analytische HPLC: 10,60 min für das anti-Diastereomer und 10,30 min für das syn-Diastereomer. LC-MS (ES⁺) für das Produktgemisch: m/e = 588 (M+H⁺).

[0173]

4-Allyloxy-N-{2-[(2-benzyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-methyl]-3,7-dioxo-1-propyl-[1,2]diazepan-4-yl]-3,5-dichlorbenzamid (10c) wurde aus 7c und den Diastereomeren von 9 durch das Verfahren und die Chromatographie, die verwendet wurden, um 10a herzustellen, synthetisiert, um sowohl das anti-Diastereomer (78 mg, 31 % Ausbeute, niedriger Rf) als auch das syn-Diastereomer (129 mg, 52 % Ausbeute, höherer Rf) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) für das anti-Diastereomer: δ 1,00 – 1,05 (t, 3H), 1,60 – 1,80 (m, 2H), 2,03 – 2,18 (m, 1H), 2,23 – 2,30 (d, 1H), 2,40 – 2,48 (m, 1H), 2,62 – 2,78 (m, 1H), 2,90 – 3,12 (m, 2H), 3,50 – 3,60 (m, 1H), 4,05 – 4,25 (m, 3H), 4,48 – 4,52 (m, 1H), 4,60 – 4,68 (m, 3H), 4,80 – 4,85 (d, 1H), 5,08 – 5,20 (m, 1H), 5,30 – 5,39 (m, 2H), 5,40 – 5,45 (d, 1H), 6,08 – 6,20 (m, 1H), 6,82 – 6,85 (d, 1H), 7,30 – 7,45 (m, 6H), 7,85 (s, 2H); für das syn-Diastereomer: δ 0,94 – 1,04 (t, 3H), 1,60 – 1,72 (m, 2H), 1,85 – 1,93 (m, 1H), 2,31 – 2,40 (m, 1H), 2,41 – 2,51 (m, 1H), 2,72 – 2,82 (m, 1H), 2,83 – 2,95 (m, 1H), 3,00 – 3,09 (m, 1H), 3,17 – 3,30 (m, 1H), 3,99 – 4,10 (m, 1H), 4,10 – 4,18 (d, 1H), 4,21 – 4,30 (d, 1H), 4,58 – 4,65 (m, 3H), 4,70 – 4,78 (m, 1H), 4,85 – 4,90 (d, 1H), 5,05 – 5,15 (m, 1H), 5,28 – 5,35 (d, 1H), 5,40 – 5,45 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 6,08 – 6,17 (m, 1H), 6,55 – 6,60 (d, 1H), 6,75 – 6,80 (d, 1H), 7,27 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,55 (m, 1H), 7,60 – 7,70 (m, 1H), 7,73 (s, 2H). Analytische HPLC für Diastereomere der Titelverbindung: 10,26 min. LC-MS (ES⁺) für das Produktgemisch: m/e = 661, 663 (M+H⁺).

[0174] Herstellung

von

N-{2-[(2-Benzyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-methyl]-3,7-dioxo-1-propyl-[1,2]diazepan-4-yl]-3,5-dichlor-4-hydroxybenzamid (10d). Zu einer Lösung aus 4-Allyloxy-N-{2-[(2-benzyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-methyl]-3,7-dioxo-1-propyl-[1,2]diazepan-4-yl]-3,5-dichlorbenzamid (10c, Diastereomere) (103 mg, 0,16 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wurde DMBA, gefolgt von Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0,026 mmol) gegeben, 7 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol (99,5/0,5 bis 97/3) gereinigt, um sowohl das anti-Diastereomer (18 mg, 18 % Ausbeute, niedriger Rf) als auch das syn-Diastereomer (48 mg, 50 % Ausbeute, höherer Rf) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) für das anti-Diastereomer: δ 0,9 – 1,02 (m, 3H), 1,65 – 1,85 (m, 2H), 2,01 – 2,18 (m, 0,5H), 2,20 – 2,30 (d, 0,5H), 2,37 – 2,47 (m, 1H), 2,58 – 2,70 (m, 1H), 2,90 – 3,00 (m, 1H), 3,00 – 3,10 (m, 1H), 3,25 – 3,50 (m, 1H), 4,0 – 4,15 (m, 2H), 4,15 – 4,25 (d, 1H), 4,40 – 4,55 (m, 1H), 4,55 – 4,67 (m, 1H), 4,72 – 4,82 (d, 1H), 5,05 – 5,17 (m, 1H), 5,27 – 5,38 (m, 2H), 6,90 – 7,00 (d, 1H), 7,25 – 7,40 (m, 6H), 7,60 – 7,70 (m, 1H), 7,80 (s, 2H); für das syn-Diastereomer: δ 0,9 – 1,00 (m, 3H), 1,50 – 1,70 (m, 2H), 1,8 – 1,92 (m, 1H), 2,38 – 2,42 (m, 1H), 2,48 – 2,58 (m, 1H), 2,74 – 2,87 (m, 1H), 2,88 – 2,98 (m, 1H), 3,00 – 3,13 (m, 1H), 3,17 – 3,30 (m, 1H), 4,00 – 4,12 (m, 1H), 4,14 – 4,30 (d, 1H), 4,22 – 4,32 (m, 1H), 4,62 – 4,46 (d, 1H), 4,75 – 4,80 (m, 1H), 4,90 – 4,95 (d, 1H), 5,10 – 5,20 (m, 1H), 5,53 – 5,57 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,25 – 7,40 (m, 5H), 7,71 (s, 2H). Analytische HPLC: 8,55 min für das syn-Diastereomer und 8,57 min für das anti-Diastereomer. LC-MS (ES⁺) für das Produktgemisch: m/e = 621, 623 (M+H⁺).

[0175] Herstellung von 3-(2-{2-Benzyl-6-[(isochinolin-1-carbonyl)-amino]-3,7-dioxo-[1,2]-diazepan-1-yl}-acetyl-amino)-4-oxo-butansäure (11a).

Isochinolin-1-carbonsäure-{1-benzyl-2-[(2-benzyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-methyl]-3,7-dioxo-[1,2]-diazepan-4-yl}-amid {10a, Diastereomere} (14 mg, 0,022 mmol) wurde in der Lösung aus 10 %iger HCl (1,5 ml) und Acetonitril (1 ml) 4 Stunden lang gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde mit Wasser (30 ml) verdünnt, mit Ether (30 ml) zweimal gewaschen. Die wässrige Lösung wurde 30 min lang mit Stickstoff gespült, dann in Trockeneis gekühlt und über Nacht lyophilisiert, um 10 mg (83 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2,00 – 2,10 (m, 1H), 2,32 – 2,50 (m, 2H), 3,62 – 3,72 (m, 1H), 4,15 – 4,35 (m, 2H), 4,45 – 4,80 (m, 4H), 5,25 – 5,32 (m, 1H), 7,30 – 7,68 (m, 5H), 7,95 – 8,05 (m, 1H), 8,12 – 8,17 (m, 1H), 8,22 – 8,27 (m, 1H), 8,35 – 8,41 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,65 – 8,74 (d, 1H). Analytische HPLC: 9,40 min. LC-MS (ES⁺) : m/e = 546 (M+H⁺).

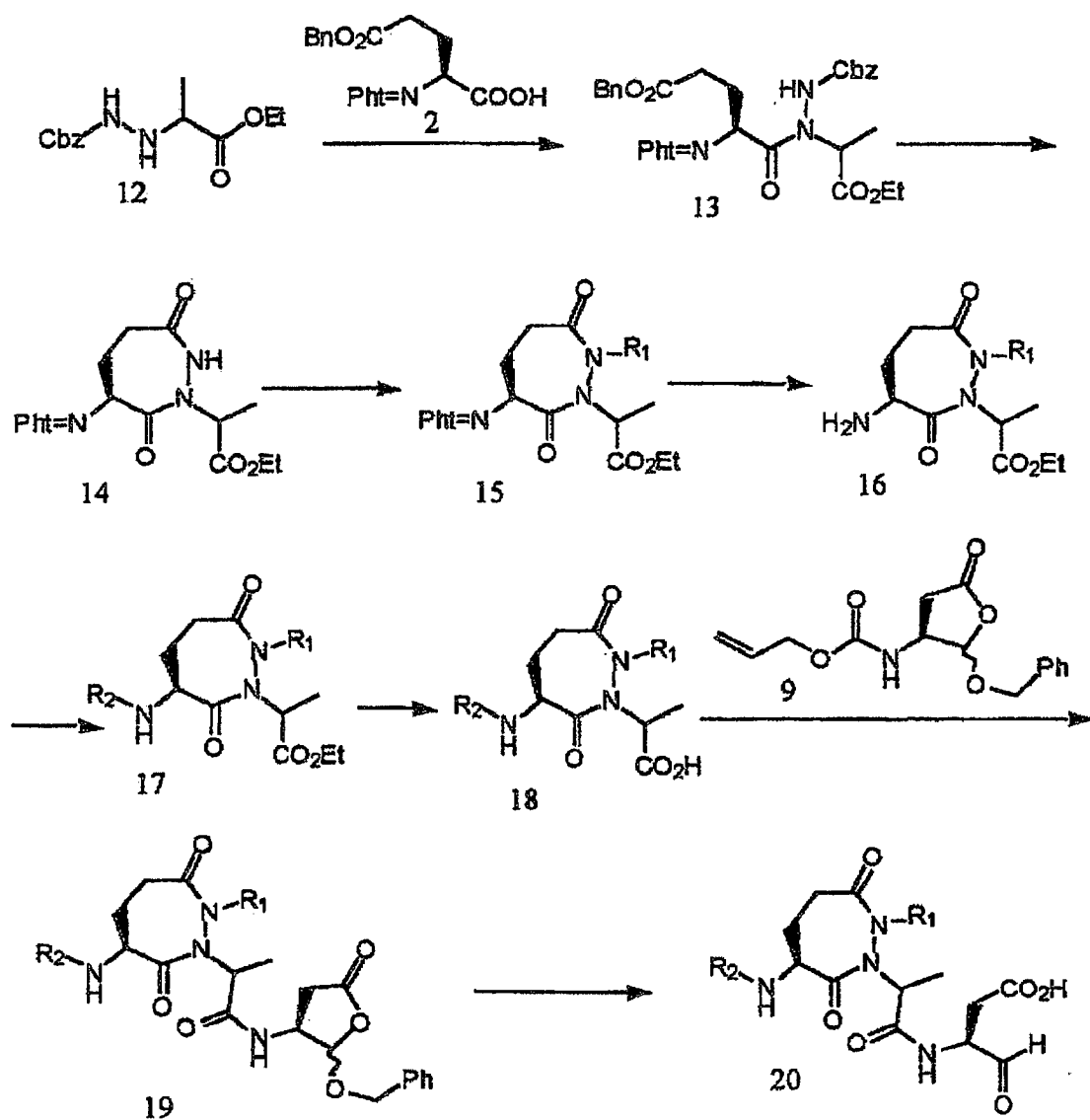
[0176] 3-(2-{6-[(Isochinolin-1-carbonyl)-amino]-3,7-dioxo-2-propyl-[1,2]diazepan-1-yl}-acetylami-
no)-4-oxo-butansäure (11b) wurde aus
Isochinolin-1-carbonsäure-{2-[(2-benzyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-methyl]-3,7-dioxo-1-propyl-
[1,2]diazepan-4-yl}-amid (10b, Diastereomere) (95 mg, 0,16 mmol) durch das Verfahren, das verwendet wur-
de, um 11a herzustellen, hergestellt, um 28 mg (35 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500
MHz, CDCl₃/CD₃OD = 0,5 ml/3 Tropfen) δ 0,90 – 1,00 (t, 3H), 1,65 – 1,80 (m, 2H), 2,10 – 2,28 (m, 1H), 2,32 –
2,40 (m, 1H), 2,47 – 2,80 (m, 3H), 3,05 – 3,18 (m, 1H), 3,30 – 3,51 (m, 2H), 4,00 – 4,55 (m, 3H), 5,10 – 5,20
(m, 1H), 7,75 – 8,05 (m, 4H), 8,49 (s, 1H), 8,90 – 9,00 (m, 1H). Analytische HPLC: 6,26 min. LC-MS (ES⁺): m/e
= 498 (M+H⁺).

[0177] 3-{2-[6-(3,5-Dichlor-4-hydroxy-benzoylamino)-3,7-diozo-2-propyl-[1,2]diazepan-1-yl]-acetylami-
no}-4-oxo-butansäure (11e) wurde aus
N-{2-[(2-Benzyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-methyl]-3,7-dioxo-1-propyl-[1,2]diazepan-4-yl]-3,5-
dichlor-4-hydroxybenzamid (10d, Diastereomere) (30 mg, 0,05 mmol) durch das Verfahren, das verwendet
wurde, um 11a herzustellen, hergestellt, um 19 mg (74 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR
(500 MHz, CDCl₃/CD₃OD = 0,5 ml/3 Tropfen) δ 0,90 – 0,95 (t, 3H), 1,60 – 1,70 (m, 2H), 2,00 – 2,10 (m, 1H),
2,25 – 2,36 (m, 1H), 2,48 – 2,82 (m, 3H), 2,98 – 3,10 (m, 1H), 3,20 – 3,35 (m, 1H), 3,90 – 4,50 (m, 4H), 4,95 –
5,08 (m, 1H), 7,62 – 7,72 (m, 2H). Analytische HPLC: 5,40 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 531, 533 (M+H⁺).

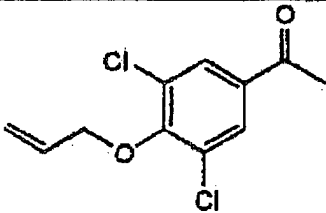
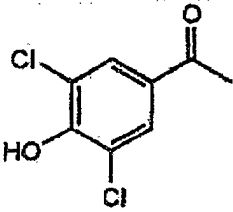
[0178] 3-{2-[6-(3,5-Dichlor-4-hydroxybenzoylamino)-3,7-dioxo-2-methyl-[1,2]diazepan-1-yl]-acetylami-
no}-4-oxo-butansäure (11d) wurde gemäß des Verfahrens, dass verwendet wurde, um (11e) herzustellen, nur
durch Substituieren von Iodmethan für Allylbromid hergestellt.

Beispiel 6

[0179] Verbindungen 19 und 20 wurden, wie nachstehend beschrieben, hergestellt:



Verbindungen	R ₁
15	Me
16	Me

Verbindungen	R ₁	R ₂
17 18	Me	
19 20	Me	

[0180] Herstellung von 2-(N'-Benzyloxycarbonyl-hydrazino)-propionsäureethylester (12). Zu einer Lösung aus Benzylcarbamat (665 mg, 4 mmol), Triethylamin (1,11 ml) in Dichlormethan (4 ml) wurde tropfenweise Ethyl-O-trifluormethansulfonyl-D-lactat bei 0 °C gegeben. Die Lösung wurde 15 min lang bei 0 °C, dann 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (100 ml) verdünnt, mit Wasser (50 ml × 2), 1 %iger HCl (50 ml × 2) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft, um 570 mg (54 % Ausbeute) der Titelverbindung zu geben. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,25 – 1,40 (m, 6H), 3,68 – 3,78 (m, 1H), 4,12 – 4,20 (m, 3H), 5,07 – 5,15 (m, 1H), 6,45 – 6,57 (m, 1H), 7,30 – 7,45 (m, 5H). Analytische HPLC: 5,56 min. LC-MS (ES⁺) : m/e = 267 (M+H⁺).

[0181]

5-[N'-Benzyloxycarbonyl-N-(1-ethoxycarbonyl-ethyl)-hydrazino]-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-oxo-pentansäurebenzylester (13) wurde aus 2-(N'-Benzyloxycarbonyl-hydrazino)-propionsäureethylester (12) und 2 durch das Verfahren und die Chromatographie, die verwendet wurden, um 3 herzustellen, hergestellt, um 850 mg (64 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,10 – 1,50 (m, 6H), 2,40 – 2,70 (m, 5H), 4,05 – 4,30 (m, 2H), 4,65 – 4,70 (d, 0,5H), 4,80 – 4,86 (d, 0,5H), 5,00 – 5,40 (m, 5H), 7,15 – 7,50 (m, 10H), 7,65 – 7,90 (m, 4H). Analytische HPLC: 9,00 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 616 (M+H⁺).

[0182] 2-[6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-propionsäure-tert-butylester (14) wurde aus 5-[N'-Benzyloxycarbonyl-N-(1-ethoxycarbonyl-ethyl)-hydrazino]-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-oxo-pentansäurebenzylester (13) durch das Verfahren und die Chromatographie, die verwendet wurden, um 4 herzustellen, hergestellt, um 318 mg (64 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,25 – 1,35 (m, 3H), 1,50 – 1,60 (m, 3H), 2,37 – 2,55 (m, 2H), 2,75 – 2,95 (m, 1H), 3,35 – 3,65 (m, 2H), 4,15 – 4,30 (m, 2H), 5,15 – 5,40 (m, 1H), 5,47 – 5,60 (m, 1H), 7,65 – 7,90 (m, 4H). Analytische HPLC: 5,60 min. LC-MS (ES⁺) : m/e = (M+H⁺).

[0183] Herstellung von 2-[6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-2-methyl-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-propionsäureethylester (15). Ein Gemisch aus 2-[6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-propionsäure-tert-butylester (14) (314 mg, 0,84 mmol), Benzyltriethylammoniumchlorid (30 mg, 0,13 mmol), K₂CO₃ (406 mg, 2,94 mmol) und Iodmethan (360 mg, 2,53 mmol) in THF (8 ml) wurde 5 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (70 ml) verdünnt, dreimal mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft, um 296 mg (91 % Ausbeute) der Titelverbindung als ein Gemisch aus Diastereomeren zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,25 – 1,35 (m, 2,5H), 1,47 – 1,52 (m, 0,5H), 1,60 – 1,75 (m, 3H), 2,37 – 2,52 (m, 2H), 3,05 – 3,14 (m, 0,5H), 3,30 – 3,45 (m, 3,5H), 3,45 – 3,58 (m, 1H), 4,14 – 4,28 (m, 2H), 4,52 – 4,58 (m, 0,5H), 4,80 – 4,87 (m, 0,5H), 5,13 – 5,28 (m, 1H), 7,70 – 7,90 (m, 4H). Analytische HPLC: 6,00 und 6,11 min. LC-MS(ES⁺): m/e = 388 (M+H⁺).

[0184] 2-(6-Amino-2-methyl-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl)-propionsäureethylester (16) wurde aus 2-[6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-2-methyl-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-propionsäureethylester (15) durch das Verfahren, das verwendet wurde, um 6a herzustellen, hergestellt, um 143 mg (73 % Ausbeute) der Titelverbindung als ein Gemisch aus Diastereomeren zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,22 – 1,30 (m,

2,5H), 1,47 – 1,50 (d, 0,5H), 1,52 – 1,70 (m, 3H), 1,70 – 1,82 (m, 1H), 2,30 – 2,40 (m, 1H), 2,48 – 2,69 (m, 1H), 2,75 – 2,82 (m, 0,5H), 3,03 – 3,11 (m, 0,5H), 3,22 (d, 3H), 3,61 – 3,75 (m, 1H), 4,18 – 4,30 (m, 2H), 4,49 – 4,54 (m, 0,5H), 4,85 – 4,90 (m, 0,5H). Analytische HPLC: 3,90 und 4,06 min. LC-MS (ES⁺) : m/e = 258 (M+H⁺).

[0185] 2-[6-(4-Allyloxy-3,5-dichlor-benzoylamino)-2-methyl-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-propionsäureethyl-ester (17) wurde aus 2-(6-Amino-2-methyl-3,7-dioxo-[1,2]-diazepan-1-yl)-propionsäureethylester (16) und 3,5-Dichlor-4-allyloxy-benzoylsäure durch das Verfahren und die Chromatographie, die verwendet wurden, um 7a herzustellen, hergestellt, um 216 mg (80 % Ausbeute) der Titelverbindung als ein Gemisch aus Diastereomeren zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,22 – 1,40 (m, 3H), 1,50 – 1,80 (m, 3H), 1,80 – 1,95 (m, 1H), 2,40 – 2,50 (m, 1H), 2,82 – 3,02 (m, 2H), 3,10 – 3,40 (m, 4H), 4,20 – 4,35 (m, 2H), 4,50 – 5,01 (m, 3H), 5,25 – 5,45 (m, 2H), 6,05 – 6,20 (m, 1H), 6,90 – 7,00 (m, 2H), 7,70 – 7,80 (d, 2H). Analytische HPLC: 6,97 und 7,06 min. LC-MS (ES⁺) : m/e = 486, 488 (M+H⁺).

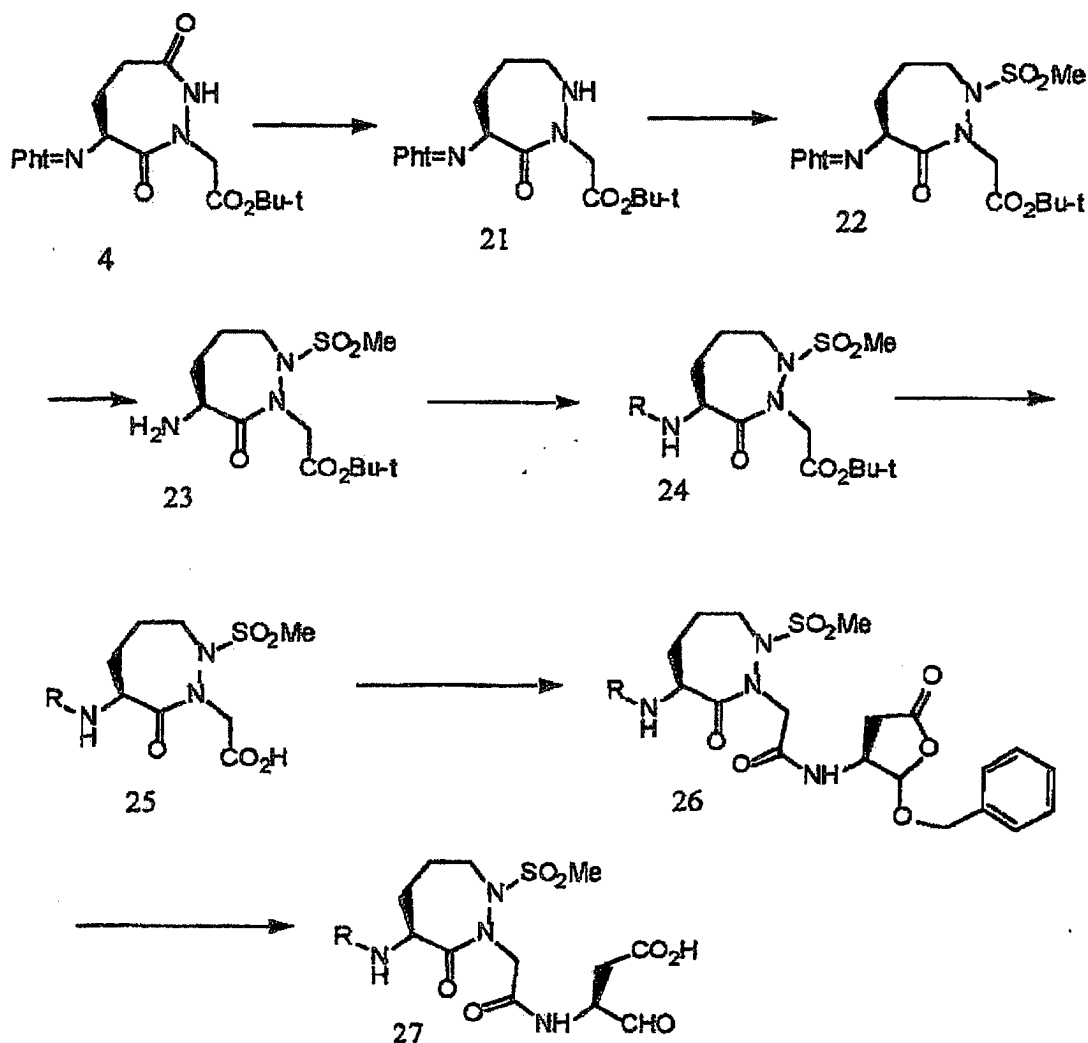
[0186] Herstellung von 2-[6-(4-Allyloxy-3,5-dichlor-benzoylamino)-2-methyl-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-propionsäure (18). 2-[6-(4-Allyloxy-3,5-dichlor-benzoylamino)-2-methyl-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-propionsäureethylester (17) (216 mg, 0,44 mmol) wurde in 1 N NaOH (2 ml) und MeOH (2 ml) 45 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser (30 ml) verdünnt, dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft, um 201 mg (99 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,58 – 1,68 (m, 3H), 1,88 – 2,00 (m, 1H), 2,40 – 2,48 (m, 1H), 2,80 – 3,18 (m, 2H), 3,25 – 3,48 (d, 3H), 4,47 – 4,65 (m, 2,5H), 4,74 – 4,81 (m, 0,5H), 4,90 – 5,05 (m, 1H), 5,27 – 5,31 (d, 1H), 5,38 – 5,43 (d, 1H), 6,08 – 6,18 (m, 1H), 7,07 – 7,22 (m, 2H), 7,71 (d, 2H). Analytische HPLC: 5,85 min. LC-MS (ES⁺) : m/e = 458, 460 (M+H⁺).

[0187] Herstellung von N-{2-[1-(2-Benzoyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-ethyl]-1-methyl-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-4-yl]-3,5-dichlor-4-hydroxybenzamid (19). Zu einer Lösung aus 2-[6-(4-Allyloxy-3,5-dichlor-benzoylamino)-2-methyl-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-propionsäure (18) (183 mg, 0,40 mmol) in Dichlormethan wurde HOBT (65 mg, 0,48 mmol), gefolgt von EDC (123 mg, 0,64 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 30 min lang bei 0 °C gerührt, dann wurde eine Lösung aus (2-Benzoyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-carbaminsäureallylester (9, anti-Diastereomer) (140 mg, 0,48 mmol) in Dichlormethan, die 30 min lang mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (DMBA) (75 mg, 0,48 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,05 mmol) beladen wurde, zugegeben, und das so erhaltene Gemisch wurde 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die zweite Portion DMBA (63 mg, 0,40 mmol) wurde zugegeben, und das Umsetzungsgemisch wurde kontinuierlich 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Umsetzung wurde mit Wasser gequench und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft, um einen hellgelben Feststoff zu geben, der durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol (99/1 bis 95/5) gereinigt wurde, um 70 mg (29 % Ausbeute) der Titelverbindung als ein Gemisch aus Diastereomeren zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,39 – 1,45 (m, 3H), 2,60 – 2,80 (m, 2H), 2,80 – 3,10 (m, 1H), 3,12 – 3,32 (m, 4H), 4,20 – 4,62 (m, 2H), 4,70 – 4,88 (m, 2H), 5,25 – 5,45 (m, 1H), 6,65 – 6,95 (m, 3H), 7,20 – 7,50 (m, 5H), 7,61 (s, 1H), 7,72 (d, 1H). Analytische HPLC: 10,86 und 10,98 min. LC-MS (ES⁺) : m/e = 607, 609 (M+H⁺).

[0188] 3-{2-[6-(3,5-Dichlor-4-hydroxy-benzoylamino)-2-methyl-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-propionylamino}-4-oxo-butansäure (20) wurde aus N-{2-[1-(2-Benzoyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-ethyl]-1-methyl-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-4-yl]-3,5-dichlor-4-hydroxy-benzamid (19) (28 mg, 0,046 mmol) durch das Verfahren, das verwendet wurde, um 11a herzustellen, hergestellt, um 17 mg (71 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD = 0,5 ml/3 Tropfen) δ 1,20 – 1,50 (m, 3H), 1,90 – 2,10 (m, 1H), 2,25 – 2,85 (m, 4H), 3,10 – 3,40 (m, 3H), 4,05 – 4,50 (m, 1H), 4,55 – 4,65 (m, 1H), 4,75 – 5,05 (m, 2H), 7,72 – 7,76 (m, 2H). Analytische HPLC: 7,51 min. LC-MS (ES⁺) : m/e = 517, 519 (M+H⁺).

Beispiel 7

[0189] Verbindung 27 wurde, wie nachstehend beschrieben, hergestellt;



Verbindungen	R
24 25 26a	
26b 27	

[0190] Herstellung von [6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-7-oxo-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (21). Zu einer Lösung aus [6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3,7-dioxo-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (4) (775 mg, 2,0 mmol) in THF (4 ml) wurde Boran-THF-Komplex in THF (1 M, 4 ml) gegeben. Die Umsetzung wurde 30 min lang bei 0 °C, dann 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Eiswasser (60 ml) verdünnt, mit Ethylacetat (60 ml × 3) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, um einen Feststoff zu geben, der durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat (95/5 bis 70/30) gereinigt wurde, um 585 mg (78 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ 1,43 (s, 9H), 1,78 – 1,90 (m, 1H), 2,00 – 2,15 (m, 2H), 2,65 – 2,78 (m, 1H), 2,95 – 3,07 (m, 1H), 3,22 – 3,30 (m, 1H), 3,85 – 3,92 (d, 1H), 4,30 – 4,42 (m, 2H), 5,39 – 5,42 (m, 1H), 7,62 – 7,71 (m, 2H), 7,79 – 7,86 (m, 2H). Analytische HPLC: 7,86 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 374 (M+H⁺).

[0191] Herstellung von [6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-2-methansulfonyl-7-oxo-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (22). Zu einer Lösung aus [6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-7-oxo-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (21) (155 mg, 0,42 mmol), Triethylamin (0,5 ml) und 4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) (101 mg, 0,50 mmol) in Dichlormethan wurde tropfenweise Methansulfonylchlorid (95 mg, 0,83 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 5 min lang bei 0 °C, dann 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser gequenchet, mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser, dann Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Ethylacetat (99/1 bis 95/5) gereinigt, um 154 mg (82 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (s, 9H), 2,05 – 2,21 (m, 2H), 2,83 – 2,87 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,53 – 3,58 (m, 1H), 4,07 – 4,11 (d, 1H), 4,29 – 4,33 (m, 1H), 4,50 – 4,53 (d, 1H), 5,42 – 5,44 (m, 1H), 7,70 – 7,85 (m, 4H). Analytische HPLC: 12,27 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 452 (M+H⁺).

[0192] (6-Amino-2-methansulfonyl-7-oxo-[1,2]-diazepan-1-yl)-essigsäure-tert-butylester (23) wurde aus [6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-2-methansulfonyl-7-oxo-[1,2]-diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (22) durch das Verfahren, das verwendet wurde, um 6a herzustellen, hergestellt, um 95 mg (89 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 1,66 – 1,71 (m, 1H), 1,83 – 1,87 (m, 1H), 1,94 – 1,98 (m, 1H), 2,09 – 2,13 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,45 – 3,51 (m, 1H), 3,87 – 3,91 (d, 1H), 4,00 – 4,11 (m, 2H), 4,59 – 4,63 (d, 1H). Analytische HPLC: 5,87 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 322 (M+H⁺).

[0193] [6-(4-Allyloxy-3,5-dichlor-benzoylamino)-2-methansulfonyl-7-oxo-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (24) wurde aus (6-Amino-2-methansulfonyl-7-oxo-[1,2]diazepan-1-yl)-essigsäure-tert-butylester (23) und 3,5-Dichlor-4-allyloxybenzoylsäure durch das Verfahren und die Chromatographie, die verwendet wurden, um 7c herzustellen, hergestellt, um 193 mg (87 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (s, 9H), 1,78 – 1,93 (m, 2H), 2,22 – 2,25 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 4,03 – 4,06 (d, 1H), 4,22 – 4,25 (d, 1H), 4,60 – 4,64 (m, 3H), 5,11 – 5,13 (m, 1H), 5,28 – 5,29 (d, 1H), 5,40 – 5,44 (m, 1H), 6,10 – 6,16 (m, 1H), 7,21 – 7,30 (m, 1H), 7,75 (s, 2H). Analytische HPLC: 7,39 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 550, 552 (M+H⁺).

[0194] [6-(4-Allyloxy-3,5-dichlor-benzoylamino)-2-methansulfonyl-7-oxo-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure (25) wurde aus [6-(4-Allyloxy-3,5-dichlor-benzoylamino)-2-methansulfonyl-7-oxo-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure-tert-butylester (24) durch das Verfahren, das verwendet wurde, um 8a herzustellen, hergestellt, um 173 mg (100 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,74 – 1,77 (m, 1H), 1,91 – 1,93 (m, 1H), 2,22 – 2,25 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,39 – 3,44 (m, 1H), 4,24 – 4,28 (m, 2H), 4,61 – 4,63 (m, 2H), 4,71 – 4,75 (d, 1H), 5,12 – 5,15 (m, 1H), 5,28 – 5,31 (m, 1H), 5,40 – 5,44 (m, 1H), 6,10 – 6,16 (m, 1H), 7,31 – 7,33 (d, 1H), 7,79 (s, 2H). Analytische HPLC: 5,70 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 494, 496 (M+H⁺).

[0195]

4-Allyloxy-N-{2-[(2-benzyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)carbamoyl]-methyl}-1-methansulfonyl-3-oxo-[1,2]diazepan-4-yl}-3,5-dichlorbenzamid (26a) wurde aus [6-(4-Allyloxy-3,5-dichlor-benzoylamino)-2-methansulfonyl-7-oxo-[1,2]diazepan-1-yl]-essigsäure (25) und (2-Benzyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-carbaminsäureallylester (9, ein Gemisch aus Diastereomeren) durch das Verfahren und die Chromatographie, die verwendet wurden, um 10a herzustellen, hergestellt, um 178 mg (74 % Ausbeute) der Titelverbindung als ein Gemisch aus Diastereomeren zu liefern. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,58 – 1,70 (m, 2H), 1,89 – 1,97 (m, 1H), 2,20 – 2,32 (m, 2H), 2,40 – 2,60 (m, 1H), 2,86 – 3,05 (m, 1H), 3,28 – 3,40 (m, 4H), 4,05 – 4,15 (m, 2H), 4,30 – 4,37 (m, 1H), 4,42 – 4,48 (m, 0,5H), 4,60 – 4,66 (m, 3H), 4,66 – 4,71 (m, 0,5H), 4,78 – 4,88 (m, 1H), 5,05 – 5,15 (m, 1H), 5,28 – 5,31 (d, 1H), 5,40 – 5,44 (m, 1H), 6,07 – 6,18 (m, 1H), 6,75 – 7,15 (m, 1H), 7,25 – 7,38 (m, 3H), 7,43 – 7,49 (m, 1H), 7,52 – 7,58 (m, 0,5H), 7,65 – 7,70 (m, 2H), 7,78 (s, 0,5H). Analytische HPLC (Cyansäule): 7,12 min. LC-MS (ES⁺): m/e = 683, 685 (M+H⁺).

[0196] Herstellung

von N-{2-[(2-Benzyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)carbamoyl]-methyl}-1-methansulfonyl-3-oxo-[1,2]diazepan-4-yl}-3,5-dichlor-4-hydroxybenzamid (26b). 4-Allyloxy-N-{2-[(2-benzyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)carbamoyl]-methyl}-1-methansulfonyl-3-oxo-[1,2]diazepan-4-yl}-3,5-dichlorbenzamid (26a) (178 mg, 0,26 mmol) in Dichlormethan (6 ml) wurde 16 Stunden lang mit DMBA (45 mg, 0,29 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol) bei Raumtemperatur behandelt. Das Gemisch

wurde mit Dichlormethan (40 ml) verdünnt, dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft, um einen hellgelben Feststoff zu geben, der durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol (99,2/0,8 bis 97,5/2,5) gereinigt wurde, um 78 mg (47 % Ausbeute) des syn-Diastereomers (höherer R_f) der Titelverbindung und 59 mg (35 % Ausbeute) des anti-Diastereomers (niedriger R_f) zu liefern. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) für das syn-Diastereomer: δ 1,60 – 1,70 (m, 1H), 1,88 – 1,91 (m, 1H), 2,22 – 2,32 (m, 2H), 2,48 – 2,58 (m, 1H), 2,84 – 2,90 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,27 – 3,40 (m, 1H), 4,05 – 4,18 (m, 2H), 4,22 – 4,35 (m, 1H), 4,55 – 4,80 (m, 2H), 4,86 – 4,89 (d, 1H), 5,10 – 5,15 (m, 1H), 5,59 – 5,61 (d, 1H), 6,75 – 6,77 (d, 1H), 7,05 – 7,07 (d, 1H), 7,25 – 7,37 (m, 5H), 7,70 (s, 2H); und für das anti-Diastereomer: δ 1,60 – 1,80 (m, 1H), 1,85 – 1,95 (m, 1H), 2,20 – 2,39 (m, 2H), 2,39 – 2,50 (m, 1H), 3,00 – 3,10 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,28 – 3,42 (m, 1H), 4,05 – 4,15 (m, 2H), 4,28 – 4,47 (m, 2H), 4,56 – 4,62 (m, 1H), 4,77 – 4,83 (d, 1H), 5,10 – 5,20 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 6,93 – 6,94 (d, 1H), 7,09 – 7,11 (d, 1H), 7,25 – 7,39 (m, 5H), 7,80 (s, 2H). Analytische HPLC: 11,13 und 11,36 min. LC-MS (ES^+) für das Gemisch der Diastereomeren: m/e = 643, 645 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0197] Herstellung von 3-{2-[6-(3,5-Dichlor-4-hydroxy-benzoylamino)-2-methansulfonyl-7-oxo-[1,2]diazepan-1-yl]-acetylamino}-4-oxo-butansäure (27). N-{2-[(2-Benzyloxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl)-methyl]-1-methansulfonyl-3-oxo-[1,2]diazepan-4-yl}-3,5-dichlor-4-hydroxybenzamid (26b) wurde in CH_3CN (0,5 ml) und 2 N HCl (1 ml) 7 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum auf die Hälfte des Volumens konzentriert und mit Ether (2 ml $\times$ 4) extrahiert. Die vereinigten Etherschichten wurden mit Ethylacetat/Hexan (1/9, 3 ml) verdünnt, mit 1 M Na_2CO_3 (2 ml) gewaschen. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat/Hexan (1/9, 2 ml $\times$ 2) gewaschen, mit 6 N HCl auf pH ~3 angesäuert, mit Ethylacetat (1,5 ml $\times$ 3) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene konzentriert, um 20 mg (47 % Ausbeute) der Titelverbindung zu liefern. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 + CD_3OD) δ 0,75 – 0,90 (m, 1H), 1,18 – 1,30 (m, 3H), 1,67 – 1,88 (m, 1H), 1,93 – 2,30 (m, 2H), 2,40 – 2,61 (m, 1H), 3,10 – 3,16 (m, 3H), 3,95 – 4,30 (m, 2H), 4,30 – 4,50 (m, 1H), 5,00 – 5,08 (d, 1H), 7,81 (s, 2H). Analytische HPLC: 8,10 min. LC-MS (ES^+): m/e = 553, 555 ($\text{M}+\text{H}^+$).

*Analytische HPLC Bedingungen:

Säule: Microsorb™ C-18, 5 μ , 4,6 $\times$ 150 mm (außer es ist anders angegeben).

Lösungsmittel A: 0,1 % TFA/1 % MeCN/98,9 % Wasser

Lösungsmittel B: 0,1 % TFA/99,9 % MeCN

Gradient: A zu B über 20 min hinweg bei einer Fließgeschwindigkeit von 1 ml/min

Beispiel 8

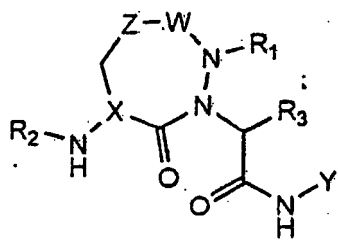
Tabelle 1. In vitro Daten

Verb.	ICE-Caspase-1 Ki (nM)	CPP32- Caspase-3 Ki (nM)	Flice-Caspase-8 Ki (nM)	PBMC IC50 (nM)	Gesamtblut IC50 (nM)
11a	101			1400	7300
11b	120			1500	5800
11c	16	22200	1500	420	1450
20	0,9			540	830
27	17			1000	1900

[0198] Insofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage sind Caspasen, insbesondere ICE, in vitro zu inhibieren, und außerdem an Säuger oral abgegeben werden können, sind sie von offensichtlichem klinischem Nutzen für die Behandlung von durch IL-1, Apoptose, IGIF und IFN- γ vermittelten Erkrankungen.

Patentansprüche

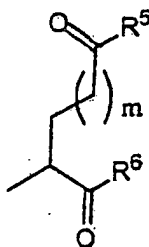
1. Verbindung der Formel (I):



wobei:

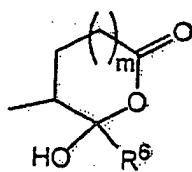
Y

(a)



oder

(b)



ist;

m 0 oder 1 ist;

W -CH₂-, -C(O)-, S(O)₂ oder -S(O)- ist;

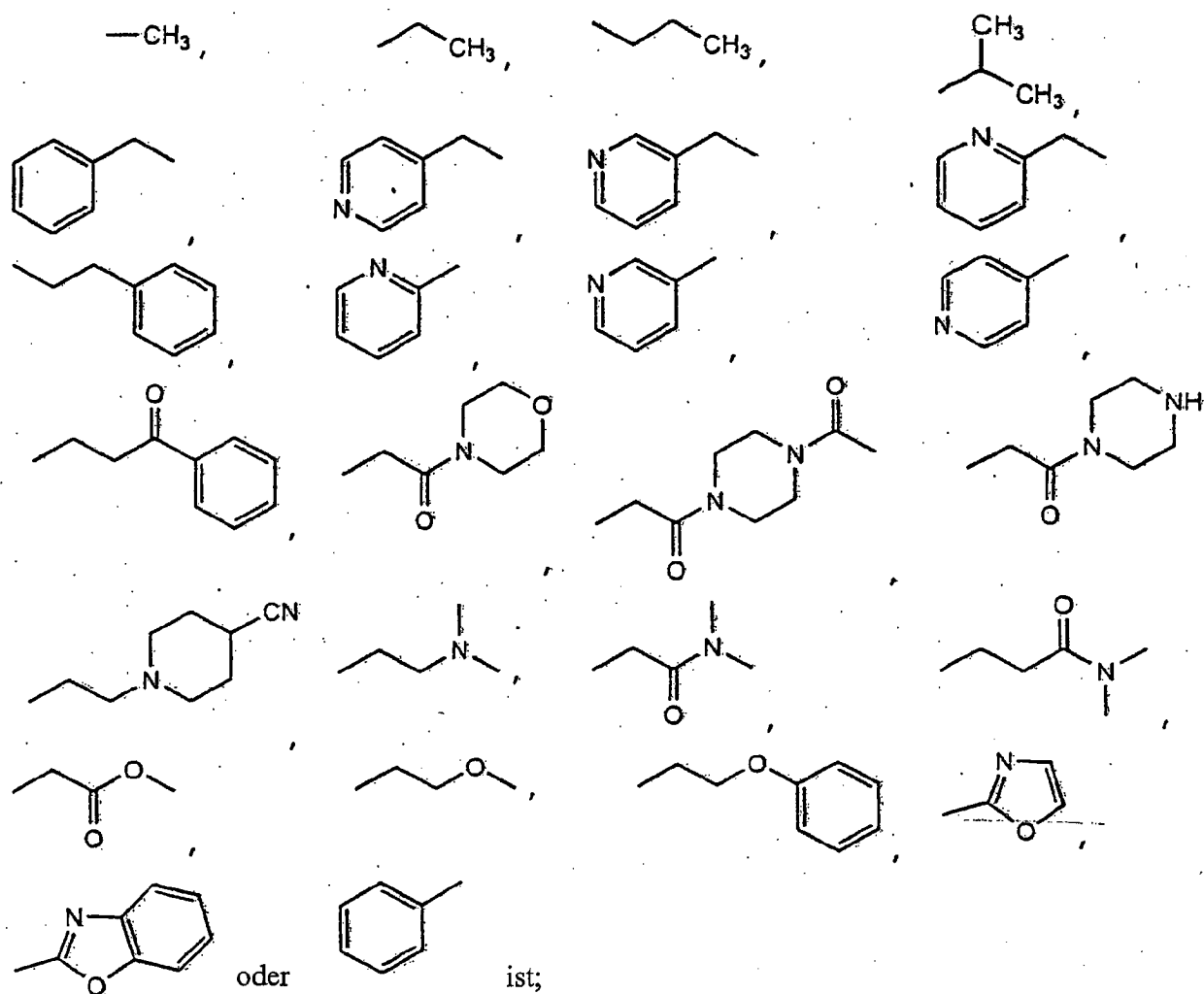
X -C(H)-, -C(R⁸)- oder



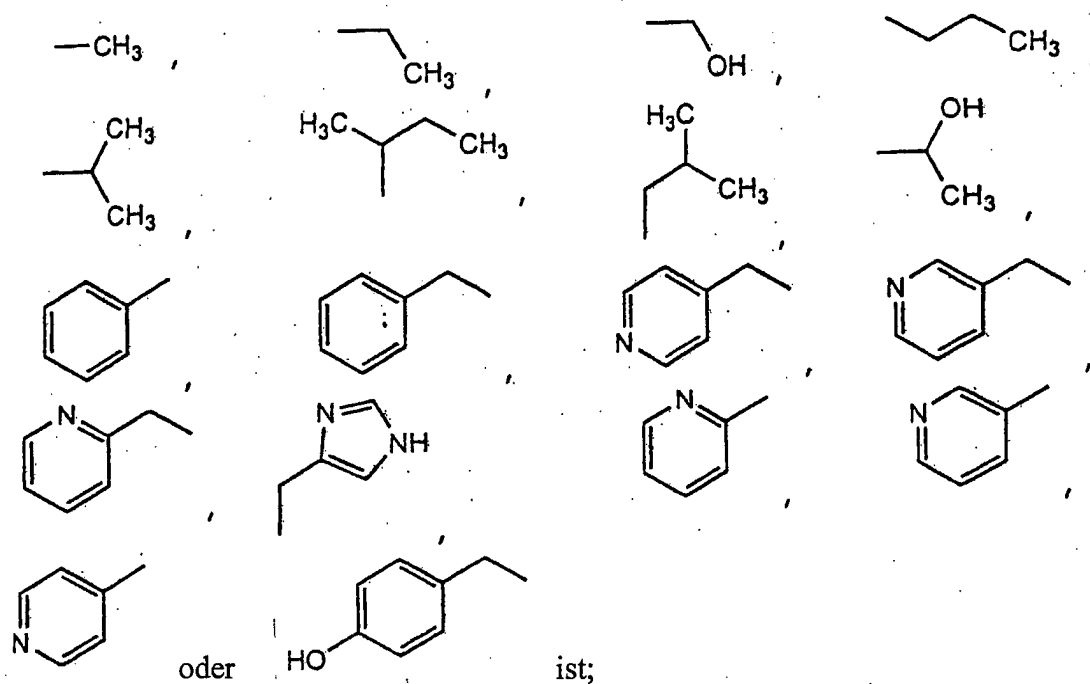
ist;

Z -CH₂-, -O-, -S- oder -N(R¹)- ist, mit der Maßgabe, daß wenn Z -N(R¹)- ist; dann W -C(O)-, -S(O)₂- oder -S(O)- ist;

jeder Rest R¹ unabhängig -H, -S(O)₂-CH₃,



R^2 -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)N(H)R⁸, -S(O)₂N(H)-R⁸, -S(O)N(H)-R⁸, -C(O)C(O)N(H)R⁸, -C(O)CH=CHR⁸, -C(O)CH₂OR⁸, -C(O)CH₂N(H)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -S(O)₂N(R⁸)₂, -S(O)N(R⁸)₂, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -C(O)CH₂N(R⁸)₂, -CH₂-R⁸, -CH₂-Alkenyl-R⁸ oder -CH₂-Alkynyl-R⁸ ist;
R³ -H, eine Aminosäure-Seitenkette,



jeder Rest R^4 unabhängig -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -Alkyl, -Cycloalkyl, -Perfluoralkyl, -O-Alkyl, -N(H)Alkyl, -N(Alkyl)₂, -C(O)N(H)Alkyl, -C(O)N(Alkyl)₂, -N(H)C(O)Alkyl, -N(H)C(O)N(H)Alkyl, -N(H)C(O)N(Alkyl)₂, -S-Alkyl, -S(O)₂Alkyl, -S(O)Alkyl, -C(O)Alkyl, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)Alkyl, -CH₂N(Alkyl)₂ oder -N(H)C(O)O-Alkyl ist;

R^5 -OH, -OR⁸, -N(H)OH oder -N(H)SO₂R⁸ ist;

R^6 -H, -CH₂OR⁹, -CH₂SR¹⁰, -CH₂N(H)R⁹, -CH₂N(R⁹)R¹¹, -C(H)N₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -C(O)N(R¹¹)₂, -R¹³ oder -R¹⁴ ist;

jeder Rest R^8 unabhängig Alkyl, -Cycloalkyl, -Aryl, -Heteroaryl, -Heterocyclyl, -Alkylcycloalkyl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl oder -Alkylheterocyclyl ist;

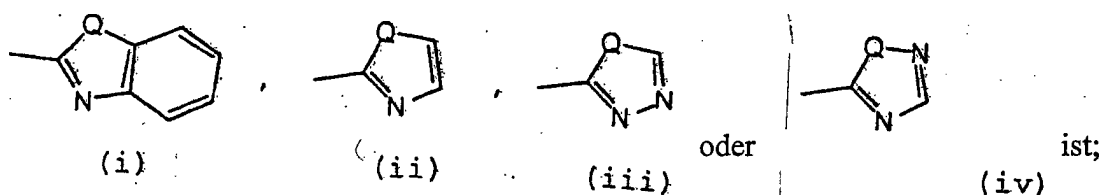
R^9 -H, -C(O)Aryl, -C(O)Heteroaryl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -Aryl, -Heteroaryl oder -P(O)(R¹⁵)₂ ist;

R¹⁰-Alkylaryl oder -Alkylheteroaryl ist;

jeder Rest R^{11} unabhängig -H, Alkyl, Aryl, -Heteroaryl, -Cycloalkyl, Alkylaryl oder -Alkylheteroaryl ist;

R¹³ Alkylaryl oder Alkylheteroaryl ist;

R¹⁴



wobei Q -O- oder -S- ist, jedes Wasserstoffatom in (i) gegebenenfalls durch -R¹⁷ ersetzt ist, und jedes Wasserstoffatom in (ii), (iii) und (iv) gegebenenfalls durch -R¹⁷, -R¹⁸ oder Alkyl-R¹⁸ ersetzt ist;

jeder Rest R^{15} unabhängig -H, -OH, -Alkyl, -Aryl, -Heteroaryl, -Cycloalkyl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -O-Alkyl, -O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Alkylaryl oder -O-Alkylheteroaryl ist;

jeder Rest R^{17} unabhängig -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(O)H, -Alkyl, -Cycloalkyl, -Perfluoralkyl, -O-Alkyl, -N(H)Alkyl, -N(Alkyl)₂, -CO₂Alkyl, -C(O)N(H)Alkyl, -C(O)N(Alkyl)₂, -N(H)C(O)Alkyl, -N(H)C(O)N(H)Alkyl, -N(H)C(O)N(Alkyl)₂, -S(O)₂N(H)Alkyl, -S(O)N(H)Alkyl, -S(O)₂N(Alkyl)₂, -S(O)N(Alkyl)₂, -S-Alkyl, -S(O)₂Alkyl, -S(O)Alkyl oder -C(O)Alkyl ist; und

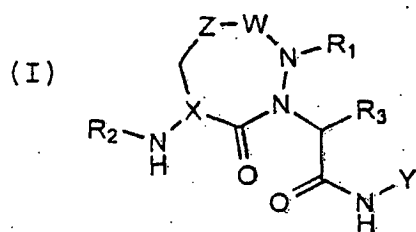
jeder Rest R^{18} unabhängig -Aryl, Heteroaryl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Alkylaryl, -O-Alkylheteroaryl, N(H)Aryl, -N(Aryl)₂, -N(H)Heteroaryl, -N(Heteroaryl)₂, -N(H)Alkylaryl, -N(Alkylaryl)₂, -N(H)Alkylheteroaryl, -N(Alkylheteroaryl)₂, -S-Aryl, -S-Heteroaryl, -S-Alkylaryl, -S-Alkylheteroaryl, -C(O)Aryl, -C(O)Heteroaryl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, -CO₂Aryl, -CO₂Heteroaryl, -CO₂Alkylaryl, -CO₂Alkylheteroaryl, -O(O)N(H)Aryl, -C(O)N(Aryl)₂, -C(O)N(H)Heteroaryl, -C(O)N(Heteroaryl)₂, -C(O)N(H)Alkylaryl, -C(O)N(Alkylaryl)₂, -C(O)N(H)Alkylheteroaryl, -C(O)N(Alkylheteroaryl)₂, -S(O)₂Aryl, -S(O)-Aryl, -S(O)₂-Heteroaryl, -S(O)-Heteroaryl, -S(O)₂-Alkylaryl, -S(O)-Alkylaryl, -S(O)₂-Alkylheteroaryl, -S(O)-Alkylheteroaryl, -S(O)₂N(H)-Aryl, -S(O)N(H)-Aryl, -S(O)₂NH-Heteroaryl, -S(O)NH-Heteroaryl, -S(O)₂N(H)-Alkylaryl, -S(O)N(H)-Alkylaryl, -S(O)₂N(H)-Alkylheteroaryl, -S(O)N(H)-Alkylheteroaryl, -S(O)₂N(Aryl)₂, -S(O)N(Aryl)₂, -S(O)₂N(Heteroaryl)₂, -S(O)N(Heteroaryl)₂, -S(O)₂N(Alkylaryl)₂, -S(O)N(Alkylaryl)₂, -S(O)₂N(Alkylheteroaryl)₂, -S(O)N(Alkylheteroaryl)₂, -N(H)C(O)N(H)Aryl, -N(H)C(O)N(H)Heteroaryl, -N(H)C(O)N(H)Alkylaryl, -N(H)C(O)N(H)Alkylheteroaryl, -N(H)C(O)N(Aryl)₂, -N(H)C(O)N(Heteroaryl)₂, -N(H)C(O)N(Alkylaryl)₂ oder -N(H)C(O)N(Alkylheteroaryl)₂ ist;

jedes Heteroaryl ein mono- oder polycyclisches Ringsystem ist, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff, enthält und bei dem mindestens ein Ring des Ringsystems aromatisch ist;

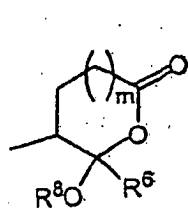
jedes Heterocyclyl ein mono- oder polycyclisches Ringsystem ist, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff, enthält, wobei das mono- oder polycyclische Ringsystem gegebenenfalls ungesättigte Bindungen enthalten kann, aber nicht aromatisch ist; und

jedes Cycloalkyl ein mono- oder polycyclisches, nicht aromatisches Kohlenwasserstoff-Ringsystem ist, das gegebenenfalls ungesättigte Bindungen in dem Ringsystem enthalten kann.

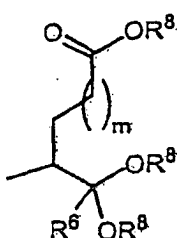
2. Verbindung der Formel (I):



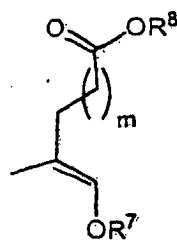
wobei Y



(c)

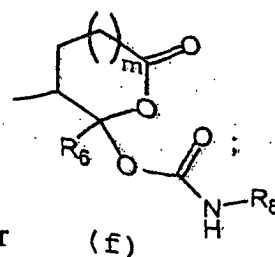


(d)



(e)

oder



(f)

ist;

m 0 oder 1 ist;

W -CH₂-, -C(O)-, S(O)₂ oder -S(O)- ist;

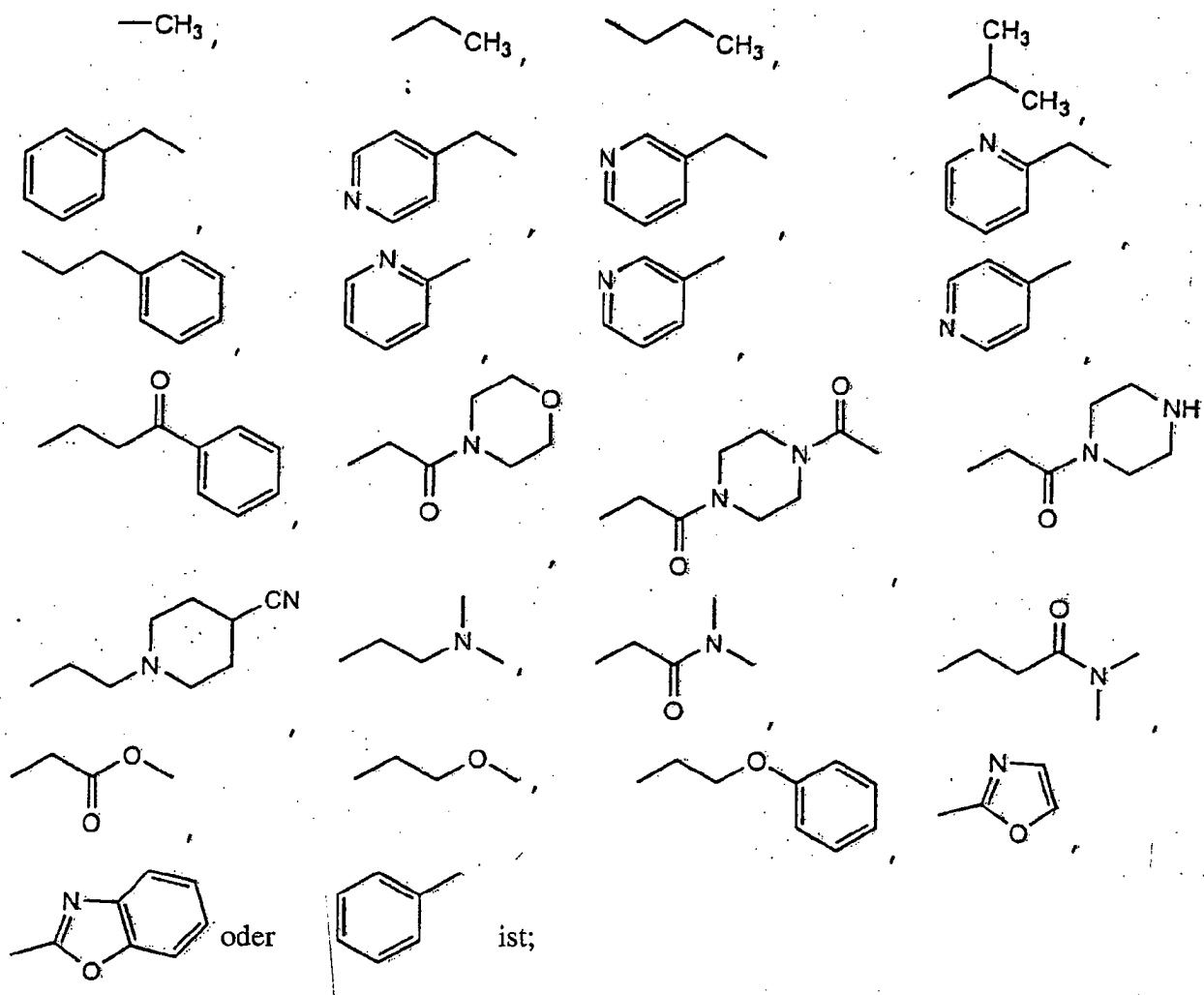
X -C(H)-, -C(R⁸)- oder



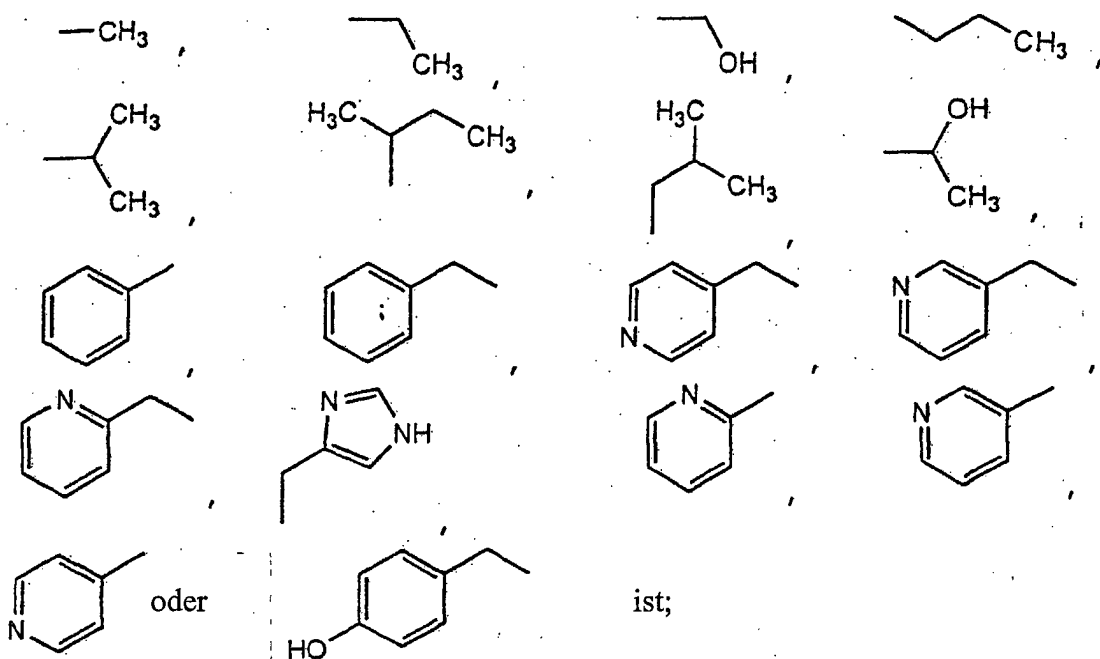
ist;

Z -CH₂-, -O-, -S- oder -N(R¹)- ist, mit der Maßgabe, daß wenn Z -N(R¹)- ist, dann W -C(O)-, -S(O)₂- oder -S(O)- ist;

jeder Rest R¹ unabhängig -H, -S(O)₂-CH₃,



R^2 -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)N(H)R⁸, -S(O)₂N(H)-R⁸, -S(O)N(H)-R⁸, -C(O)C(O)N(H)R⁸, -C(O)CH=CHR⁸, -C(O)CH₂OR⁸, -C(O)CH₂N(H)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -S(O)₂N(R⁸)₂, -S(O)N(R⁸)₂, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -C(O)CH₂N(R⁸)₂, -CH₂-R⁸, -CH₂-Alkenyl-R⁸ oder -CH₂-Alkynyl-R⁸ ist;
R³ -H, eine Aminosäure-Seitenkette,



jeder Rest R⁴ unabhängig -OH, -F, -Cl, Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H; -N(H)C(O)NH₂,

Alkyl, -Cycloalkyl, -Perfluoralkyl, -O-Alkyl, -N(H)Alkyl, -N(Alkyl)₂, -C(O)N(H)Alkyl, -C(O)N(Alkyl)₂, -N(H)C(O)Alkyl, -N(H)C(O)N(H)Alkyl, -N(H)C(O)N(Alkyl)₂, -S-Alkyl, -S(O)₂Alkyl, -S(O)Alkyl, -C(O)Alkyl, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)Alkyl, -CH₂N(Alkyl)₂ oder -N(H)C(O)O-Alkyl ist;

R⁶ -H, -CH₂OR⁹, -CH₂SR¹⁰, -CH₂N(H)R⁹, -CH₂N(R⁹)R¹¹, -C(H)N₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -C(O)N(R¹¹)₂, -R¹⁷ oder -R¹⁴ ist;

R⁷ -C(O)Alkyl, -C(O)Cycloalkyl, -C(O)Alkenyl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, -C(O)Heterocyclus oder -C(O)Alkylheterocyclus ist;

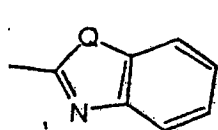
jeder Rest R⁸ unabhängig -Alkyl, -Cycloalkyl, -Aryl, Heteroaryl, -Heterocyclyl, Alkylcycloalkyl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl oder -Alkylheterocyclyl ist;

R⁹ -H, -C(O)Aryl, -C(O)Heteroaryl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -Aryl, -Heteroaryl oder P(O)(R¹⁵)₂ ist;

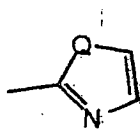
R¹⁰ Alkylaryl oder Alkylheteroaryl ist; jeder Rest R¹¹ unabhängig -H, -Alkyl, -Aryl, -Heteroaryl, -Cycloalkyl, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl ist;

R¹³ Alkylaryl oder Alkylheteroaryl ist;

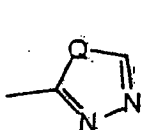
R¹⁴



(i)



(ii)



(iii) oder



(iv) ist,

wobei Q -O- oder -S- ist, jedes Wasserstoffatom in (i) gegebenenfalls durch -R¹⁷ ersetzt ist; und jedes Wasserstoffatom in (ii), (iii) und (iv) gegebenenfalls durch -R¹⁷, R¹⁸ oder Alkyl-R¹⁸ ersetzt ist;

jeder Rest R¹⁵ unabhängig H, -OH, -Alkyl, -Aryl, -Heteroaryl, -Cycloalkyl, -Alkylaryl, Alkylheteroaryl, -O-Alkyl, -O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Alkylaryl oder -O-Alkylheteroaryl ist;

jeder Rest R¹⁷ unabhängig -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(O)H, Alkyl, -Cycloalkyl, -Perfluoralkyl, -O-Alkyl, -N(H)Alkyl, -N(Alkyl)₂, -CO₂Alkyl, -C(O)N(H)Alkyl, -C(O)N(Alkyl)₂, -N(H)C(O)Alkyl, -N(H)C(O)N(H)Alkyl, -N(H)C(O)N(Alkyl)₂, -S(O)₂N(H)Alkyl, -S(O)N(H)Alkyl, -S(O)₂N(Alkyl)₂, -S(O)N(Alkyl)₂, -S-Alkyl, -S(O)₂Alkyl, -S(O)Alkyl oder -C(O)Alkyl ist; und

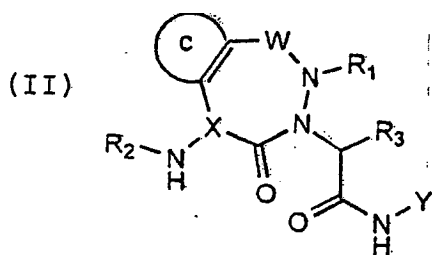
jeder Rest R¹⁸ unabhängig -Aryl, Heteroaryl, Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Alkylaryl, -O-Alkylheteroaryl, -N(H)Aryl, -N(Aryl)₂, -N(H)Heteroaryl, -N(Heteroaryl)₂, -N(H)Alkylaryl, -N(Alkylaryl)₂, -N(H)Alkylheteroaryl, -N(Alkylheteroaryl)₂, -S-Aryl, -S-Heteroaryl, -S-Alkylaryl, -S-Alkylheteroaryl, -C(O)Aryl, -C(O)Heteroaryl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, -CO₂Aryl, -CO₂Heteroaryl, -CO₂Alkylaryl, -CO₂Alkylheteroaryl, -C(O)N(H)Aryl, -C(O)N(Aryl)₂, -C(O)N(H)Heteroaryl, -C(O)N(Heteroaryl)₂, -C(O)N(H)Alkylaryl, -C(O)N(Alkylaryl)₂, -C(O)N(H)Alkylheteroaryl, -C(O)N(Alkylheteroaryl)₂, -S(O)₂Aryl, -S(O)-Aryl, -S(O)₂-Heteroaryl, -S(O)-Heteroaryl, -S(O)₂-Alkylaryl, -S(O)-Alkylaryl, -S(O)₂-Alkylheteroaryl, -S(O)-Alkylheteroaryl, -S(O)₂N(H)-Aryl, -S(O)N(H)-Aryl, -S(O)₂NH-Heteroaryl, -S(O)NH-Heteroaryl, -S(O)₂N(H)-Alkylaryl, -S(O)N(H)-Alkylaryl, -S(O)₂N(H)-Alkylheteroaryl, -S(O)N(H)-Alkylheteroaryl, -S(O)₂N(Aryl)₂, -S(O)N(Aryl)₂, -S(O)₂N(Heteroaryl)₂, -S(O)N(Heteroaryl)₂, -S(O)₂N(Alkylaryl)₂, -S(O)N(Alkylaryl)₂, -S(O)₂N(Alkylheteroaryl)₂, -S(O)N(Alkylheteroaryl)₂, -N(H)C(O)N(H)Aryl, -N(H)C(O)N(H)Heteroaryl, -N(H)C(O)N(H)Alkylaryl, -N(H)C(O)N(H)Alkylheteroaryl, -N(H)C(O)N(Aryl)₂, -N(H)C(O)N(Heteroaryl)₂, -N(H)C(O)N(Alkylaryl)₂ oder -N(H)C(O)N(Alkylheteroaryl)₂ ist;

jedes Heteroaryl ein mono- oder polycyclisches Ringsystem ist, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff, enthält und bei dem mindestens ein Ring des Ringsystems aromatisch ist;

jedes Heterocyclyl ein mono- oder polycyclisches Ringsystem ist; das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff, enthält, wobei das mono- oder polycyclische Ringsystem gegebenenfalls ungesättigte Bindungen enthalten kann, aber nicht aromatisch ist; und

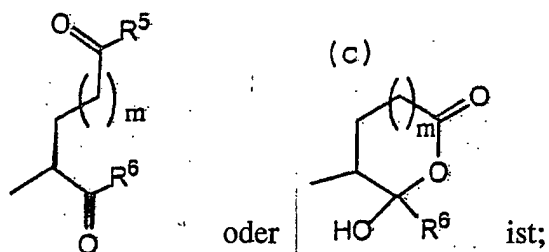
jedes Cycloalkyl ein mono- oder polycyclisches, nicht aromatisches Kohlenwasserstoff-Ringsystem ist, das gegebenenfalls ungesättigte Bindungen in dem Ringsystem enthalten kann.

3. Verbindung der Formel (II)



wobei Y

(a)



C ein Arylring ist, wobei jedes an den C-Ring gebundene Wasserstoffatom gegebenenfalls mit $-R^4$ substituiert ist;

m 0 oder 1 ist;

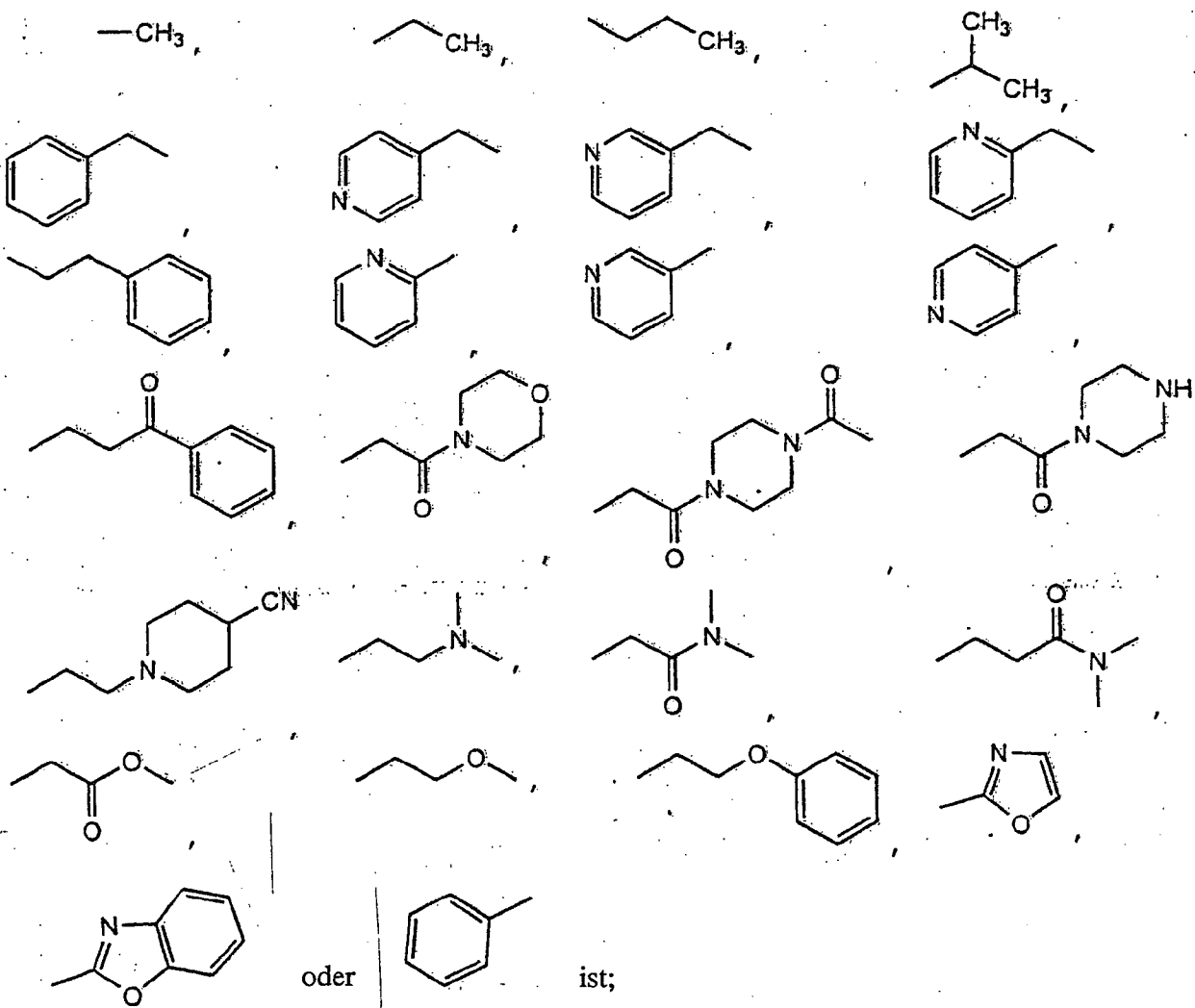
W $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $\text{S}(\text{O})_2$ oder $-\text{S}(\text{O})-$ ist;

X $-\text{C}(\text{H})-$, $-\text{C}(\text{R}^8)-$ oder

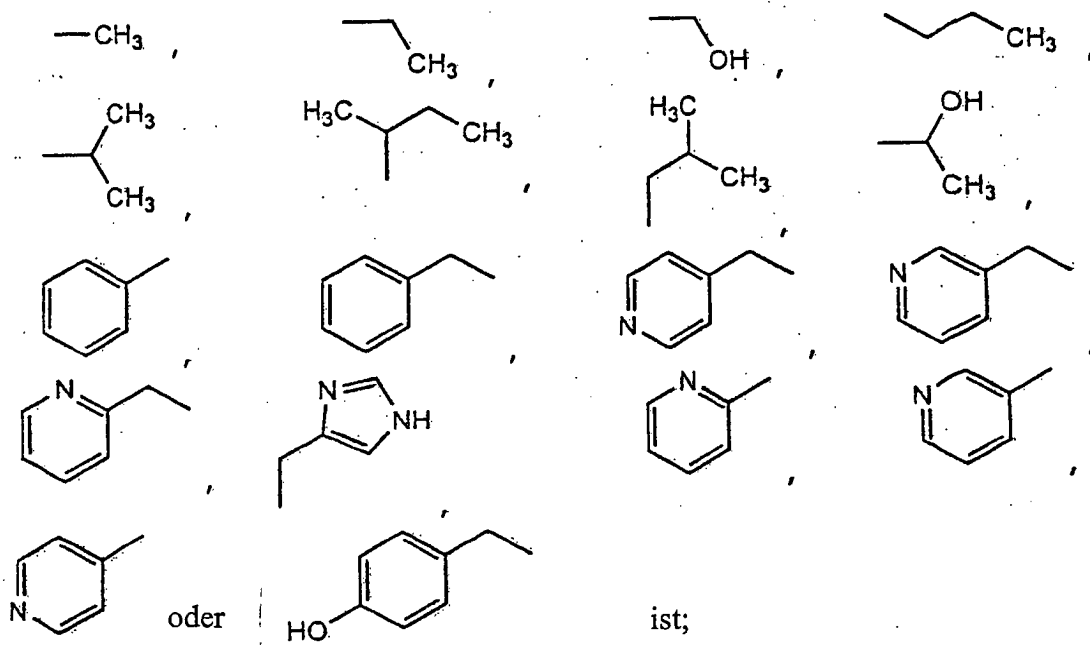


ist;

jeder Rest R^1 unabhängig $-\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$,



R^2 -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)N(H)R⁸, -S(O)₂N(H)-R⁸, -S(O)N(H)-R⁸, -C(O)C(O)N(H)R⁸, -C(O)CH=CHR⁸, -C(O)CH₂OR⁸, -C(O)CH₂N(H)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -S(O)₂N(R⁸)₂, -S(O)N(R⁸)₂, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -C(O)CH₂N(R⁸)₂, -CH₂-R⁸, -CH₂-Alkenyl-R⁸ oder -CH₂-Alkynyl-R⁸ ist;
R³ -H, eine Aminosäure-Seitenkette,



jeder Rest R⁴ unabhängig -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂,

-Alkyl, -Cycloalkyl, -Perfluoralkyl, -O-Alkyl, -N(H)Alkyl, -N(Alkyl)₂, -C(O)N(H)Alkyl, -C(O)N(Alkyl)₂, -N(H)C(O)Alkyl, -N(H)C(O)N(H)Alkyl, -N(H)C(O)N(Alkyl)₂, -S-Alkyl, -S(O)₂Alkyl, -S(O)Alkyl, -C(O)Alkyl, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)Alkyl, -CH₂N(Alkyl)₂ oder -N(H)C(O)O-Alkyl ist;

R⁵ -OH, -OR⁸, -N(H)OH oder -N(H)SO₂R⁸ ist;

R⁶ -H, -CH₂OR⁹, -CH₂SR¹⁰, -CH₂N(H)R⁹, -CH₂N(R⁹)R¹¹, -C(H)N₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -C(O)N(R¹¹)₂, -R¹³ oder -R¹⁴ ist;

jeder Rest R⁸ unabhängig -Alkyl, -Cycloalkyl, -Aryl, -Heteroaryl, -Heterocyclyl, -Alkylcycloalkyl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl oder -Alkylheterocyclyl ist;

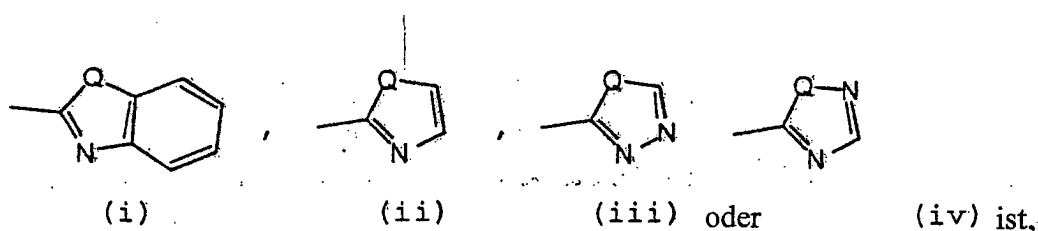
R⁹ -H, -C(O)Aryl, -C(O)Heteroaryl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -Aryl, -Heteroaryl oder -P(O)(R¹⁵)₂ ist;

R¹⁰ Alkylaryl oder -Alkylheteroaryl ist;

jeder Rest R¹¹ unabhängig -H, -Alkyl, -Aryl, -Heteroaryl, -Cycloalkyl, -Alkylaryl oder -Alkylheteroaryl ist;

R¹³ -Alkylaryl oder -Alkylheteroaryl ist;

R¹⁴



wobei Q -O- oder -S- ist, jedes Wasserstoffatom in (i) gegebenenfalls durch -R¹⁷ ersetzt ist, und jedes Wasserstoffatom in (ii), (iii) und (iv) gegebenenfalls durch -R¹⁷, -R¹⁸ oder -Alkyl-R¹⁸ ersetzt ist;

jeder Rest R¹⁵ unabhängig -H, -OH, Alkyl, -Aryl, -Heteroaryl, -Cycloalkyl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -O-Alkyl, -O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Alkylaryl oder -O-Alkylheteroaryl ist;

jeder, Rest R¹⁷ unabhängig -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(O)H, -Alkyl, -Cycloalkyl, -Perfluoralkyl, -O-Alkyl, -N(H)Alkyl, -N(Alkyl)₂, -CO₂Alkyl, -C(O)N(H)Alkyl, -C(O)N(Alkyl)₂, -N(H)C(O)Alkyl, -N(H)C(O)N(H)Alkyl, -N(H)C(O)N(Alkyl)₂, -S(O)₂N(H)Alkyl, -S(O)N(H)Alkyl, -S(O)₂N(Alkyl)₂, -S(O)N(Alkyl)₂, -S-Alkyl, -S(O)₂Alkyl, -S(O)Alkyl oder -C(O)Alkyl ist; und

jeder Rest R¹⁸ unabhängig -Aryl, -Heteroaryl, Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Alkylaryl, -O-Alkylheteroaryl, -N(H)Aryl, -N(Aryl)₂, -N(H)Heteroaryl, -N(Heteroaryl)₂, -N(H)Alkylaryl, -N(Alkylaryl)₂, -N(H)Alkylheteroaryl, -N(Alkylheteroaryl)₂, -S-Aryl, -S-Heteroaryl, -S-Alkylaryl, -S-Alkylheteroaryl, -C(O)Aryl, -C(O)Heteroaryl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, -CO₂Aryl, -CO₂Heteroaryl, -CO₂Alkylaryl, -CO₂Alkylheteroaryl, -C(O)N(H)Aryl, -C(O)N(Aryl)₂, -C(O)N(H)Heteroaryl, -C(O)N(Heteroaryl)₂, -C(O)N(H)Alkylaryl, -C(O)N(Alkylaryl)₂, -C(O)N(H)Alkylheteroaryl, -C(O)N(Alkylheteroaryl)₂, -S(O)₂Aryl, -S(O)-Aryl, -S(O)₂-Heteroaryl, -S(O)-Heteroaryl, -S(O)₂-Alkylaryl, -S(O)-Alkylaryl, -S(O)₂-Alkylheteroaryl, -S(O)-Alkylheteroaryl, -S(O)₂N(H)-Aryl, -S(O)N(H)-Aryl, -S(O)₂NH-Heteroaryl, -S(O)NH-Heteroaryl, -S(O)₂N(H)-Alkylaryl, -S(O)N(H)-Alkylaryl, -S(O)₂N(H)-Alkylheteroaryl, -S(O)N(H)-Alkylheteroaryl, -S(O)₂N(Aryl)₂, -S(O)N(Aryl)₂, -S(O)₂N(Heteroaryl)₂, -S(O)N(Heteroaryl)₂, -S(O)₂N(Alkylaryl)₂, -S(O)N(Alkylaryl)₂, -S(O)₂N(Alkylheteroaryl)₂, -S(O)N(Alkylheteroaryl)₂, -N(H)C(O)N(H)Aryl, -N(H)C(O)N(H)Heteroaryl, -N(H)C(O)N(H)Alkylaryl, -N(H)C(O)N(H)Alkylheteroaryl, -N(H)C(O)N(Aryl)₂, -N(H)C(O)N(Heteroaryl)₂, -N(H)C(O)N(Alkylaryl)₂ oder -N(H)C(O)N(Alkylheteroaryl)₂ ist;

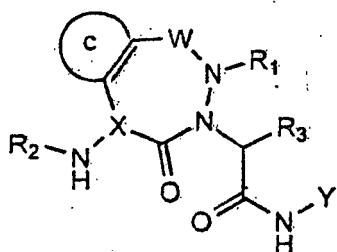
jedes Heteroaryl ein mono- oder polycyclisches Ringsystem ist, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff, enthält und bei dem mindestens ein Ring des Ringsystems aromatisch ist;

jedes Heterocyclyl ein mono- oder polycyclisches Ringsystem ist, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff, enthält, wobei das mono- oder polycyclische Ringsystem gegebenenfalls ungesättigte Bindungen enthalten kann, aber nicht aromatisch ist; und

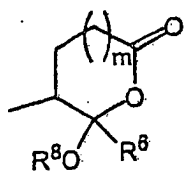
jedes Cycloalkyl ein mono- oder polycyclisches, nicht aromatisches Kohlenwasserstoff-Ringsystem ist, das gegebenenfalls ungesättigte Bindungen in dem Ringsystem enthalten kann.

4. Verbindung der Formel (II):

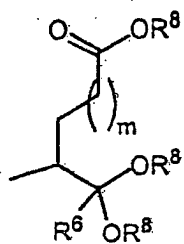
(II)



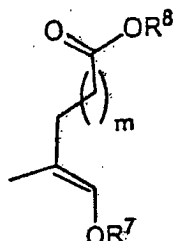
wobei Y,



(c)

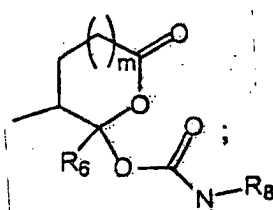


(d)



(e)

oder



(f)

ist;

C ein Arylring ist, wobei jedes an den C-Ring gebundene Wasserstoffatom gegebenenfalls mit $-R^4$ substituiert ist;

m 0 oder 1 ist;

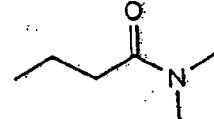
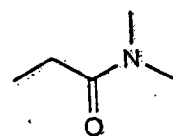
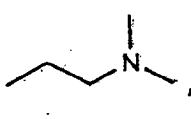
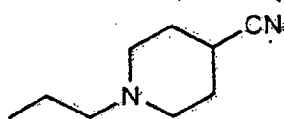
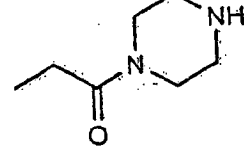
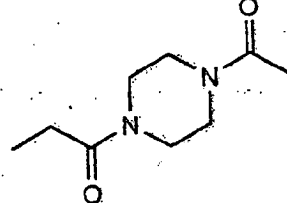
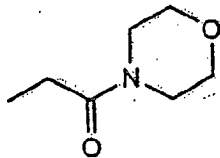
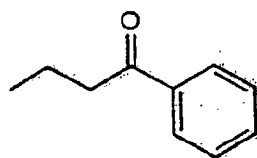
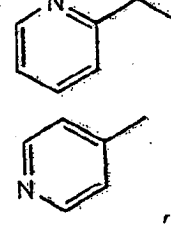
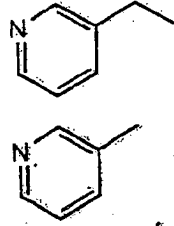
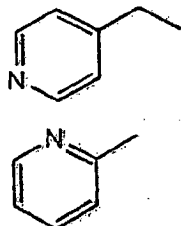
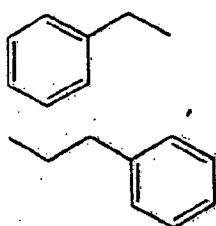
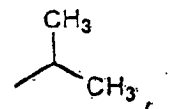
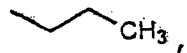
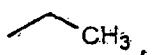
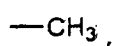
W $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $\text{S}(\text{O})_2$ oder $-\text{S}(\text{O})-$ ist;

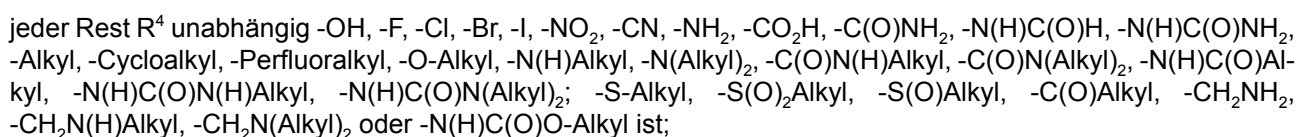
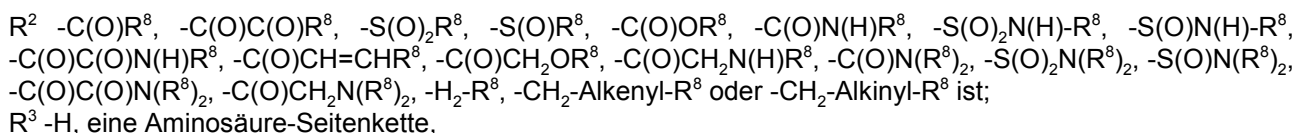
X $-\text{C}(\text{H})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)-$ oder



ist;

jeder Rest R^1 unabhängig $-\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$,





R^6 -H, -CH₂OR⁹, -CH₂SR¹⁰, -CH₂N(H)R⁹, -CH₂N(R⁹)R¹¹, -C(H)N₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -C(O)N(R¹¹)₂,
-R¹³ oder R¹⁴ ist;

R⁷ -C(O)Alkyl, -C(O)Cycloalkyl, -C(O)Alkenyl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, -C(O)Heterocyclus oder -C(O)Alkylheterocyclus ist; jeder Rest R⁸ unabhängig -Alkyl, -Cycloalkyl, -Aryl, -Heteroaryl, -Heterocyclyl, Alkylcycloalkyl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl oder -Alkylheterocyclyl ist;

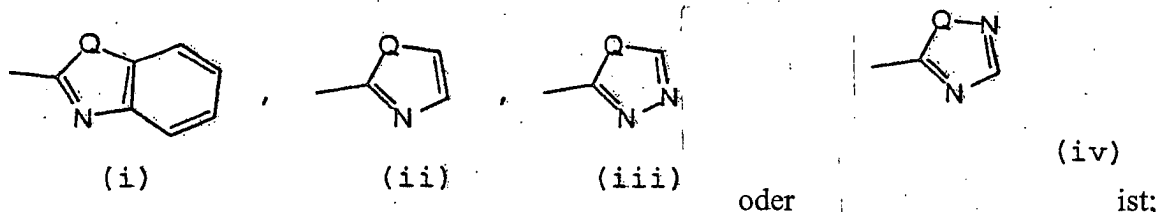
R⁹ -H, -C(O)Aryl, -C(O)Heteroaryl, -C(O)Alkylaryl, -C(O)Alkylheteroaryl, Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -Aryl, -Heteroaryl oder -P(O)(R¹⁵)₂ ist;

R¹⁰-Alkylaryl oder -Alkylheteroaryl ist;

jeder Rest R¹¹ unabhängig -H, -Alkyl, Aryl, -Heteroaryl, -Cycloalkyl, -Alkylaryl oder -Alkylheteroaryl ist;

R¹³ -Alkylaryl oder -Alkylheteroaryl ist:

 $\mathbb{R}^{14}$



wobei Q -O- oder -S- ist, jedes Wasserstoffatom in (i) gegebenenfalls durch $-R^{17}$ ersetzt ist, und jedes Wasserstoffatom in (ii), (iii) und (iv) gegebenenfalls durch $-R^{17}$, $-R^{18}$ oder $-Alkyl-R^{18}$ ersetzt ist;

jeder Rest R^{15} unabhängig -H, -OH, Alkyl, Aryl, -Heteroaryl, -Cycloalkyl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -O-Alkyl, -O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Alkylaryl oder -O-Alkylheteroaryl ist;

jeder Rest R^{17} unabhängig -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)H$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)H$, -Alkyl, -Cycloalkyl, -Perfluoralkyl, -O-Alkyl, $-N(H)Alkyl$, $-N(Alkyl)_2$, $-CO_2Alkyl$, $-C(O)N(H)Alkyl$, $-C(O)N(Alkyl)_2$, $-N(H)C(O)Alkyl$, $-N(H)C(O)N(H)Alkyl$, $-N(H)C(O)N(Alkyl)_2$, $-S(O)_2N(H)Alkyl$, $-S(O)N(H)Alkyl$, $-S(O)_2N(Alkyl)_2$, $-S(O)N(Alkyl)_2$, -S-Alkyl, $-S(O)_2Alkyl$, $-S(O)Alkyl$ oder $-C(O)Alkyl$ ist; und

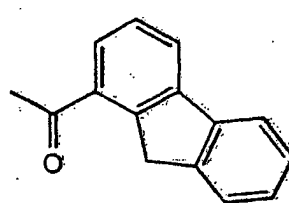
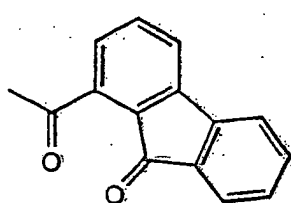
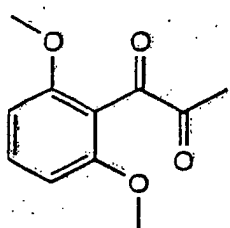
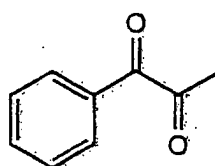
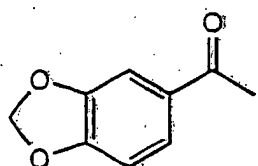
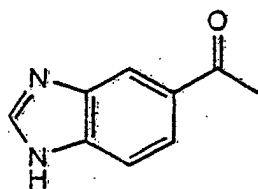
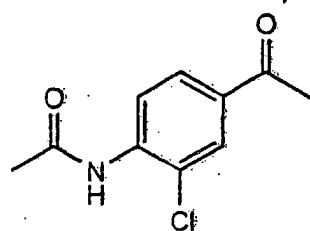
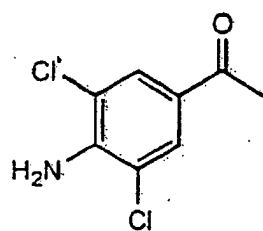
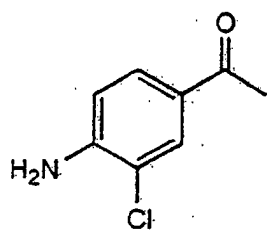
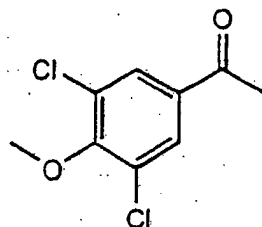
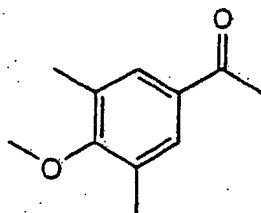
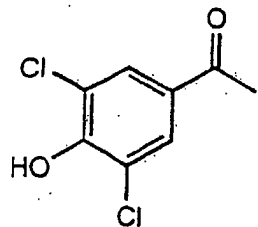
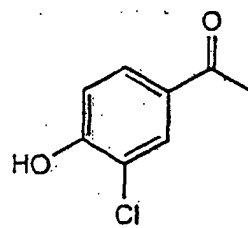
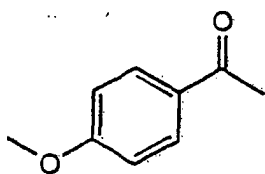
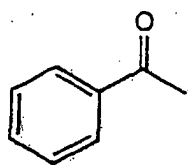
jeder Rest R^{18} unabhängig -Aryl, -Heteroaryl, -Alkylaryl, -Alkylheteroaryl, -O-Aryl, -O-Heteroaryl, -O-Alkylaryl, -O-Alkylheteroaryl, $-N(H)Aryl$, $-N(Aryl)_2$, $-N(H)Heteroaryl$, $-N(Heteroaryl)_2$, $-N(H)Alkylaryl$, $-N(Alkylaryl)_2$, $-N(H)Alkylheteroaryl$, $-N(Alkylheteroaryl)_2$, -S-Aryl, -S-Heteroaryl, -S-Alkylaryl, -S-Alkylheteroaryl, $-C(O)Aryl$, $-C(O)Heteroaryl$, $-C(O)Alkylaryl$, $-C(O)Alkylheteroaryl$, $-CO_2Aryl$, $-CO_2Heteroaryl$, $-CO_2Alkylaryl$, $-CO_2Alkylheteroaryl$, $-C(O)N(H)Aryl$, $-C(O)N(Aryl)_2$, $-C(O)N(H)Heteroaryl$, $-C(O)N(Heteroaryl)_2$, $-C(O)N(H)Alkylaryl$, $-C(O)N(Alkylaryl)_2$, $-C(O)N(H)Alkylheteroaryl$, $-C(O)N(Alkylheteroaryl)_2$, $-S(O)_2Aryl$, $-S(O)Aryl$, $-S(O)_2Heteroaryl$, $-S(O)Heteroaryl$, $-S(O)_2Alkylaryl$, $-S(O)Alkylaryl$, $-S(O)_2Alkylheteroaryl$, $-S(O)Alkylheteroaryl$, $-S(O)_2N(H)Aryl$, $-S(O)N(H)Aryl$, $-S(O)_2NH-Heteroaryl$, $-S(O)NH-Heteroaryl$, $-S(O)_2N(H)Alkylaryl$, $-S(O)N(H)Alkylaryl$, $-S(O)_2N(H)Alkylheteroaryl$, $-S(O)N(H)Alkylheteroaryl$, $-S(O)_2N(Aryl)_2$, $-S(O)N(Aryl)_2$, $-S(O)_2N(Heteroaryl)_2$, $-S(O)N(Heteroaryl)_2$, $-S(O)_2N(Alkylaryl)_2$, $-S(O)N(Alkylaryl)_2$, $-S(O)_2N(Alkylheteroaryl)_2$, $-S(O)N(Alkylheteroaryl)_2$, $-N(H)C(O)N(H)Aryl$, $-N(H)C(O)N(H)Heteroaryl$, $-N(H)C(O)N(H)Alkylaryl$, $-N(H)C(O)N(H)Alkylheteroaryl$, $-N(H)C(O)N(Aryl)_2$, $-N(H)C(O)N(Heteroaryl)_2$, $-N(H)C(O)N(Alkylaryl)_2$ oder $-N(H)C(O)N(Alkylheteroaryl)_2$ ist;

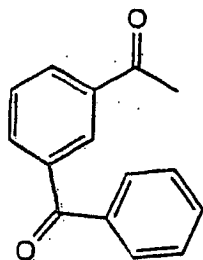
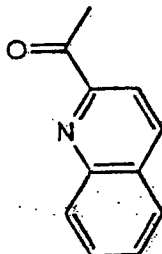
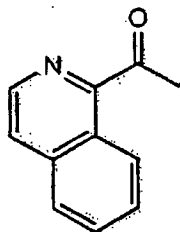
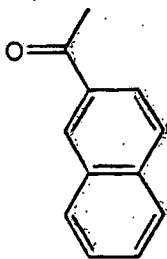
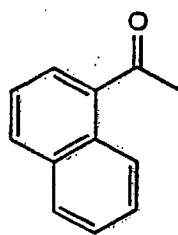
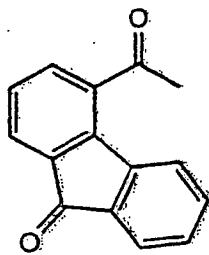
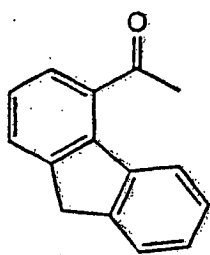
jedes Heteroaryl ein mono- oder polycyclisches Ringsystem ist, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff, enthält und bei dem mindestens ein Ring des Ringsystems aromatisch ist;

jedes Heterocyclyl ein mono- oder polycyclisches Ringsystem ist, das 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff, enthält, wobei das mono- oder polycyclische Ringsystem gegebenenfalls ungesättigte Bindungen enthalten kann, aber nicht aromatisch ist; und

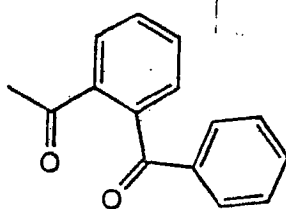
jedes Cycloalkyl ein mono- oder polycyclisches, nicht aromatisches Kohlenwasserstoff-Ringsystem ist, das gegebenenfalls ungesättigte Bindungen in dem Ringsystem enthalten kann.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R^2 :





oder

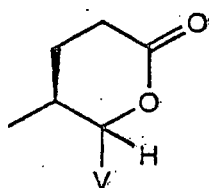


ist.

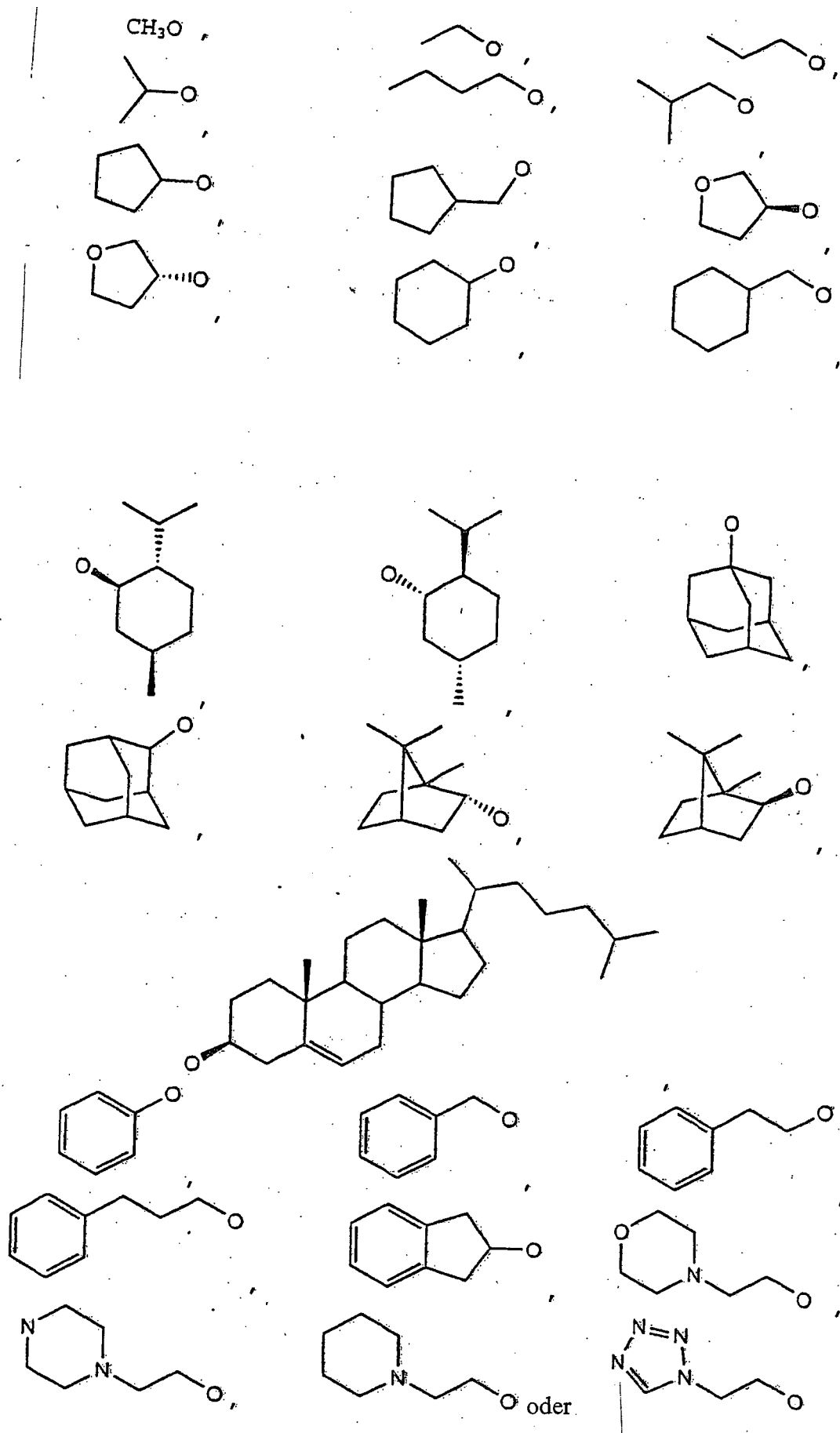
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R^6 -H ist.

7. Verbindung nach Anspruch 2 oder Anspruch 4, wobei $-R_8$ -Alkyl, Alkylcycloalkyl, -Aryl, -Alkylaryl oder Alkylheterocyclyl ist.

8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei Y:

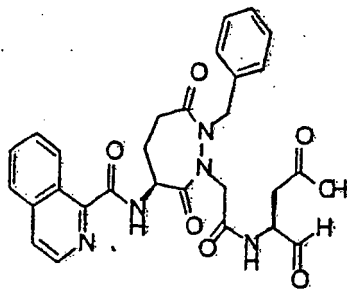


ist und V:

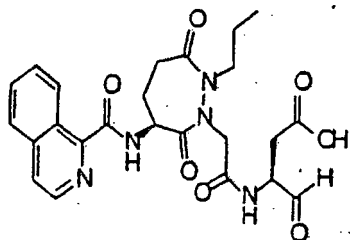


9. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus:

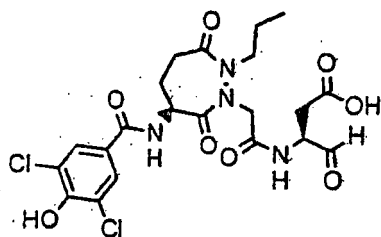
11a



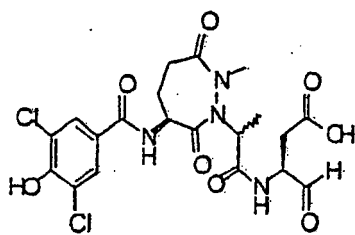
11b



11c ;

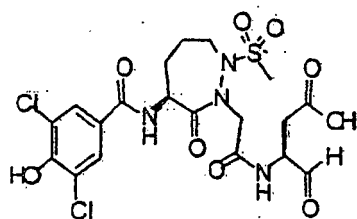


20



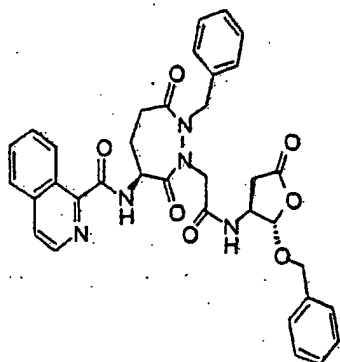
und

27

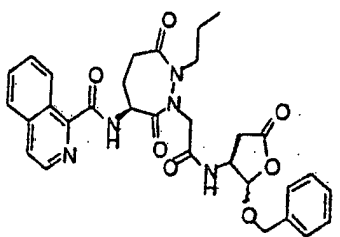


10. Verbindung nach Anspruch 2, ausgewählt aus:

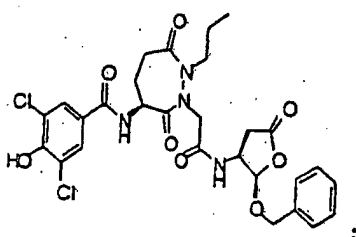
10a



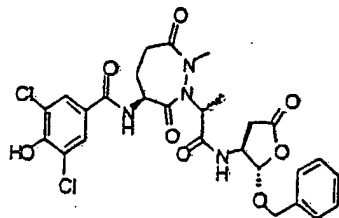
10b



10d

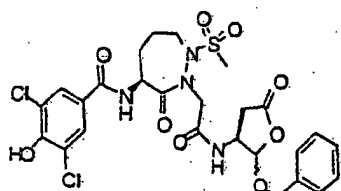


19



und

26b



11. Arzneimittel umfassend: a) eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10; und b) einen pharmazeutisch verträglichen Träger, Adjuvans oder Vehikel.

12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines Arzneimittels nach Anspruch 11 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention einer Erkrankung bei einem Patienten, ausgewählt aus einer durch IL-1 vermittelten Erkrankung, einer durch Apoptose vermittelten Erkrankung, einer entzündlichen Erkrankung, einer Autoimmunerkrankung, einer destruktiven Knochenerkrankung, einer proliferativen Störung, einer infektiösen Erkrankung, einer degenerativen Erkrankung, einer nekrotischen Erkrankung, einer Erkrankung aufgrund übermäßiger Alkoholaufnahme mit der Nahrung, einer durch Viren vermittelten Erkrankung, entzündlicher Peritonitis, Osteoarthritis, Pankreatitis, Asthma, Schocklunge, Glomerulonephritis, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, Scleroderma, chronischer Thyroiditis, Morbus Basedow, Autoimmungastritis, insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ I), autoimmunhämolytischer Anämie, Autoimmun-Neutropenie, Thrombozytopenie, chronischer aktiver Hepatitis, Myasthenia gra-

vis, entzündlicher Darmerkrankung, Morbus Crohn, Psoriasis, Transplantat-Wirt-Erkrankung, Osteoporose, mit multiplem Myelom verbundener Knochenerkrankung; akuter myelogener Leukämie, chronischer myelogener Leukämie, metastatischem Melanom, Kaposi-Sarkom, multiplem Myelom, Sepsis, septischem Schock, Shigellose, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, zerebraler Ischämie, myokardialer Ischämie, spinaler Muskelatrophie, Multipler Sklerose, mit AIDS verbundener Enzephalitis, mit HIV verbundener Enzephalitis, Alterung, Alopecia, neurologischen Schäden aufgrund eines Schlaganfalls, ulzerativer Kolitis, traumatischer Gehirnverletzung, Organtransplantatabstoßung, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis G, Gelbfieber, Dengue-Fieber oder japanischer Enzephalitis.

13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines Arzneimittels nach Anspruch 11 bei der Herstellung eines Medikaments zur Hemmung einer durch ICE vermittelten Funktion oder zur Senkung der IGIF- oder IFN- γ -Produktion bei einem Individuum.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen