

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges

Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum

30. Januar 2014 (30.01.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2014/015934 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07K 5/02 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/001879

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Juni 2013 (26.06.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
12005379.8 24. Juli 2012 (24.07.2012) EP

(71) Anmelder: MERCK PATENT GMBH [DE/DE];
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder: TSAKLAKIDIS, Christos; Im Langgewann 54,
69469 Weinheim (DE). KLEIN, Markus; Steinstrasse
16b, 64291 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

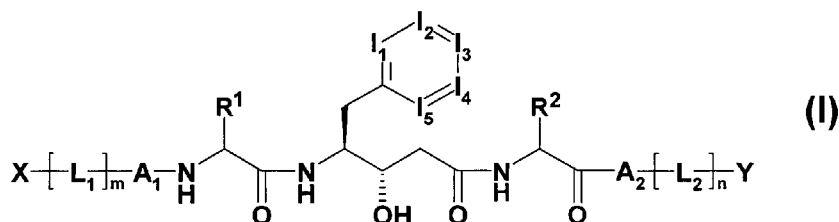
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: HYDROXYSTATIN DERIVATIVES FOR TREATMENT OF ARTHROSIS

(54) Bezeichnung : HYDROXYSTATIN-DERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON ARTHROSE



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the formula (I) and especially to medicaments comprising at least one compound of the formula (I) for use in the treatment and/or prophylaxis of physiological and/or pathophysiological states induced with involvement of cathepsin D, especially for use in the treatment and/or prophylaxis of arthrosis, traumatic cartilage injuries, arthritis, pain, allodynia or hyperalgesia.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) und insbesondere Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen, an deren Auslösung Cathepsin D beteiligt ist, insbesondere zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Arthrose, traumatischen Knorpelverletzungen Arthritis, Schmerz, Allodynie oder Hyperalgesie.



WO 2014/015934 A1

Hydroxystatin-Derivate zur Behandlung von Arthrose

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I und insbesondere Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel I zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von
5 physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen, an deren Auslösung Cathepsin D beteiligt ist, insbesondere zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Arthrose, traumatischen Knorpelverletzungen Arthritis, Schmerz, Allodynie oder Hyperalgesie.

10

Hintergrund der Erfindung

Arthrose ist die weltweit am weitesten verbreitete Gelenkserkrankung und radiologische Hinweise auf Arthrose findet man in der Mehrheit der über 65-
15 Jährigen. Trotz dieser wesentlichen Bedeutung für das Gesundheitssystem bleiben die Ursachen der Arthrose bislang unklar und wirksame vorbeugende Maßnahmen weiterhin ein entferntes Ziel. Die Verringerung des Gelenkspaltes (bedingt durch die Zerstörung des Gelenkknorpels),
20 verbunden mit Veränderungen im subchondralen Knochen und Osteophytenbildung sind die radiologischen Charakteristiken der Erkrankung. Für den Patienten stehen jedoch Schmerzen (belastungsabhängige und nächtliche Ruheschmerzen) mit nachfolgenden Funktionseinschränkungen im Vordergrund. Diese sind es auch, die den
25 Patienten in die soziale Isolierung mit entsprechenden Folgeerkrankungen treiben.

Der Begriff Arthrose bezeichnet nach einer nicht-amtlichen Definition in Deutschland einen „Gelenkverschleiß“, der das altersübliche Maß übersteigt.
30 Ursächlich werden ein Übermaß an Belastung (etwa erhöhtes Körpergewicht), angeborene oder traumatisch bedingte Ursachen, wie Fehlstellungen der Gelenke oder auch knöcherne Deformierungen durch

Knochenerkrankungen wie Osteoporose gesehen. Die Arthrose kann ebenfalls als Folge einer anderen Erkrankung, beispielsweise einer Gelenkentzündung (Arthritis) entstehen (sekundäre Arthrose) oder mit überlastungsbedingter Ergussbildung (sekundäre Entzündungsreaktion) einhergehen (aktivierte Arthrose). Die anglo-amerikanische Fachliteratur unterscheidet zwischen der Osteoarthrose (engl. osteoarthritis [OA]), bei welcher die Zerstörung der Gelenkflächen wahrscheinlich hauptsächlich auf Belastungseinwirkungen zurückzuführen sind, und der Arthritis (engl. arthritis, rheumatoid arthritis [RA]), bei welcher die Gelenkdegeneration durch eine Entzündungskomponente im Vordergrund steht.

Grundsätzlich unterscheidet man die Arthrose auch nach ihrer Ursache. Der Arthrosis alcaptonurica liegt eine vermehrte Ablagerung von Homogenitinsäure in Gelenken bei vorbestehender Alkaptonurie zugrunde. Bei der hämophilen Arthrose liegen regelmäßige intraartikuläre Blutungen bei Hämophilie (Blutergelenk) vor. Die Arthrosis urica wird durch den mechanischen Einfluss von Uratkristallen (Harnsäure) auf den gesunden Knorpel hervorgerufen (W. Pschyrembel et al.: Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen und einem Anhang Nomina Anatomica. Verlag Walter de Gruyter & Co, 253. Auflage, 1977).

Klassische Ursache einer Arthrose stellt die Dysplasie von Gelenken dar. Am Beispiel der Hüfte wird deutlich, dass die mechanisch am meisten belastete Zone bei einer physiologischen Hüftstellung eine deutlich größere Fläche darstellt, als bei einer dysplastischen Hüfte. Die Belastungen durch die auf das Gelenk einwirkenden Kräfte sind von der Gelenkform jedoch weitgehend unabhängig. Sie verteilen sich im Wesentlichen auf die Hauptbelastungszone(n). Dadurch wird bei einer kleineren Zone eine höhere Druckbelastung als bei einer größeren auftreten. Die biomechanische Druckbelastung des Gelenkknorpels ist somit bei einer dysplastischen Hüfte größer als bei physiologischer Hüftstellung. Diese Gesetzmäßigkeit wird allgemein ursächlich für das gehäufte Auftreten arthrotischer Veränderungen

an von der anatomischen Idealform abweichenden, tragenden Gelenken gesehen.

5 Sind die Folgen einer Verletzung für einen vorzeitigen Verschleiß verantwortlich, so spricht man von einer posttraumatischen Arthrose. Als weitere Ursachen einer sekundären Arthrose werden mechanische, entzündliche, metabolische, chemische (Chinolone), trophische, hormonelle, neurologische und genetische Gründe diskutiert. In den meisten Fällen wird als Diagnose jedoch eine idiopatische Arthrose angegeben, womit der Arzt
10 ein scheinbares Fehlen einer ursächlichen Erkrankung zum Ausdruck bringt (H. I. Roach und S. Tilley, Bone and Osteoarthritis F. Bronner und M. C. Farach-Carson (Editors), Verlag Springer, Band 4, 2007).

15 Medikamentöse Ursachen für eine Arthrose können beispielsweise Antibiotika vom Typ der Gyrasehemmer (Fluorchinolone, wie Ciprofloxacin, Levofloxacin) sein. Diese Arzneimittel führen in schlecht vaskularisierten Geweben (hyaliner Gelenkknorpel, Sehnengewebe) zu einer Komplexierung von Magnesium-Ionen, was zur Folge hat, dass irreversible Schäden am Bindegewebe entstehen. Diese Schäden sind bei Kindern und Jugendlichen
20 in der Regel in der Wachstumsphase ausgeprägter. Tendopathien und Arthropathien sind bekannte Nebenwirkungen dieser Medikamentenklasse. Beim Erwachsenen führen diese Antibiotika nach Informationen von unabhängigen Pharmakologen und Rheumatologen zu einem beschleunigten physiologischen Abbau des hyalinen Gelenkknorpels (M.
25 Menschik et al., Antimicrob. Agents Chemother. 41, 1997, S. 2562-2565; M. Egerbacher et al., Arch. Toxicol. 73, 2000, S. 557-563; H. Chang et al., Scand. J. Infect. Dis. 28, 1996, S. 641-643; A. Chaslerie et al., Therapie 47, 1992, S. 80). Auch eine langjährige Behandlung mit Phenprocoumon kann durch Abnahme der Knochendichte bei Belastungen der
30 Gelenkbinnenstruktur eine Arthrose begünstigen.

Neben dem Alter sind mechanische Überbelastungen, (Mikro-) Traumata, durch Verlust der Sicherungsmechanismen verursachte Destabilisierungen der Gelenke, sowie genetische Faktoren als Risikofaktoren für Osteoarthrose bekannt. Jedoch sind weder die Entstehung noch
5 Interventionsmöglichkeiten vollständig geklärt (H. I. Roach und S. Tilley, Bone and Osteoarthritis F. Bronner und M. C. Farach-Carson (Editors), Verlag Springer, Band 4, 2007).

In einem von Arthrose betroffenen Gelenk ist der Gehalt von
10 Stickstoffmonoxid zeitweise erhöht. Ähnliches konnte durch hohe mechanische Reizung von Knorpelgewebe beobachtet werden (P. Das et al., Journal of Orthopaedic Research 15, 1997, S. 87-93. A. J. Farrell et al. Annals of the Rheumatic Diseases 51, 1992, S. 1219-1222; B. Fermor et al., Journal of Orthopaedic Research 19, 2001, S. 729-737), wohingegen eine
15 mäßige mechanische Stimulation sich eher positiv auswirkt. Damit sind mechanische Krafteinwirkungen ursächlich an dem Voranschreiten der Osteoarthrose beteiligt (X. Liu et al., Biorheology 43, 2006, S. 183-190).

Grundsätzlich verfolgt die Therapie der Arthrose zwei Ziele. Zum einen die
20 Schmerzfreiheit unter üblicher Belastung und zum anderen die Verhinderung mechanischer Einschränkungen oder Veränderungen eines Gelenkes. Diese Ziele können langfristig nicht durch eine Schmerzbehandlung als rein symptomatischer Therapieansatz erreicht werden, da durch diese das Voranschreiten der Erkrankung nicht aufgehalten werden kann. Soll letzteres
25 erreicht werden, muss die Knorpelzerstörung gestoppt werden. Da sich der Gelenksknorpel beim erwachsenen Patienten nicht regenerieren kann, ist die Beseitigung pathogenetischer Faktoren wie Gelenkdysplasien oder Fehlstellungen, die zu vermehrter punktueller Druckbelastung des Gelenkknorpels führen, zusätzlich enorm wichtig.

30 Schließlich versucht man mit medikamentöser Hilfe die Degenerationsprozesse im Knorpelgewebe zu verhindern oder zu stoppen.

Wesentlich für den Funktionszustand des Gelenkknorpels und damit für dessen Widerstandsfähigkeit gegenüber Belastungen ist die extrazelluläre Matrix, die in erster Line aus Kollagenen, Proteoglykanen und Wasser besteht. Zu den Enzymen, die an der Degradation der extrazellulären Matrix beteiligt sind, zählen vor allem die Metalloproteasen, Aggrecanasen und die Cathepsin-Enzyme. Aber auch weitere Enzyme können prinzipiell Knorpelmatrix abbauen, beispielhaft werden Plasmin, Kallikrein, Neutrophilelastase, Tryptase und Chymase genannt.

Cathepsine gehören der Papain-Superfamilie der lysosomalen Proteasen an. Cathepsine sind an der normalen Proteolyse und dem Umsatz von Zielproteinen und Geweben beteiligt, sowie an der Initiierung von proteolytischen Kaskaden und Proenzymaktivierungen. Darüber hinaus sind sie an der MHC Klasse II Expression beteiligt (Baldwin (1993) Proc. Natl. Acad. Sci., 90: 6796-6800; Mixuochi (1994) Immunol. Lett., 43:189-193). Eine abnorme Cathepsin-Expression kann allerdings zu schwerwiegenden Erkrankungen führen. So konnte eine erhöhte Cathepsin-Expression in Krebszellen, beispielsweise bei Brust-, Lungen-, Prostata-, Glioblastom-, und Kopf- und Halskrebs nachgewiesen werden und es konnte gezeigt werden, dass Cathepsine mit einem ungenügenden Therapieerfolg bei Brust-, Lungen-, Kopf- und Halskrebs, sowie Gehirntumoren assoziiert sind (Kos et al. (1998) Oncol. Rep., 5:1349-1361; Yan et al. (1998) Biol. Chem., 379:113-123; Mort et al. ; (1997) Int. J. Biochem. Cell Biol., 29: 715-720; Friedrich et al. (1999) Eur. J Cancer, 35:138-144). Außerdem ist augenscheinlich eine abnorme Cathepsin-Expression an der Ausbildung von entzündlichen und nicht-entzündlichen Erkrankungen beteiligt, wie beispielsweise rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis (Keyszer (1995) Arthritis Rheum., 38:976-984).

Der molekulare Mechanismus der Cathepsinaktivität ist nicht vollständig aufgeklärt. Auf der einen Seite wurde gefunden, dass beispielsweise eine induzierte Cathepsin-Expression B-Zellen, denen Serum entzogen wird, vor

- der Apoptose bewahrt und dass eine Behandlung der Zellen mit Antisense-Oligonukleotiden von Cathepsin B eine Apoptose induziert (Shibata et al. (1998) Biochem. Biophys. Res. Commun., 251: 199-20; Isahara et al. (1999) Neuroscience, 91:233-249). Diese Berichte legen eine anti-apoptotische
- 5 Rolle der Cathepsine nahe. Diese stehen jedoch im genauen Gegensatz zu früheren Berichten, die Cathepsine als Apoptosemediatoren beschreiben (Roberts et al (1997) Gastroenterology, 113: 1714-1726; Jones et al. (1998) Am. J. Physiol., 275: G723-730).
- 10 Cathepsine werden als inaktive Zymogene an Ribosomen synthetisiert und ins lysosomale System überführt. Nach proteolytischer Abspaltung des N-terminalen Propeptids steigt die Cathepsinkonzentration im sauren Milieu der Lysosomen auf bis zu 1 mM an und die Cathepsine werden von den Lysosomen ins extrazelluläre Medium freigesetzt.
- 15 Bei den Cathepsinen unterscheidet man die Cysteincathepsine B, C, H, F, K, L, O, S, V und W, die Aspartylcathepsine D und E und das Serincathepsin G.
- 20 Beispiele für Cathepsin-Inhibitoren in der klinischen Entwicklung sind Cathepsin K Inhibitoren zur Behandlung von Arthrose und Cathepsin S Inhibitoren zur Behandlung von Arthritis, neuropathischem Schmerz und Psoriasis.
- 25 Zu den Aspartylproteasen zählt man neben Cathepsin D auch die HIV Aspartylprotease (HIV-1 Protease), Renin, Pepsin A and C, BACE (Asp2, Memapsin), Plasmepsine und die Aspartylhämoglobinasen (Takahashi, T. et al., Ed. Aspartic Proteinases Structure, Function, Biology and Biomedical Implications (Plenum Press, New York, 1995), Adams, J. et al., Ann. Rep.
- 30 Med. Chem. 31, 279-288, 1996; Edmunds J. et al., Ann. Rep. Med. Chem. 31, 51-60, 1996; Miller, D. K. et al., Ann. Rep. Med. Chem 31, 249-268, 1996). Cathepsin D ist normalerweise an der Degradation von intrazellulären

oder phagozytierten Proteinen beteiligt und spielt somit eine wichtige Rolle im Proteinmetabolismus (Helseth, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 3302-3306, 1984), beim Proteinkatabolismus (Kay, et al., Intracellular Protein Catabolism (eds. Katunuma, et al., 155-162, 1989) und bei der
5 Antigenprozessierung (Guagliardi, et al., Nature, 343, 133-139, 1990; Van Noort, et al., J. Biol. Chem., 264, 14159-14164, 1989).

Erhöhte Cathepsin D-Spiegel werden mit einer Reihe von Krankheiten in Zusammenhang gebracht. So korrelieren erhöhte Cathepsin D-Spiegel mit
10 schlechter Prognose bei Brustkrebs und mit erhöhter Zellinvasion und erhöhtem Risiko von Metastasen, sowie kürzerer rezidivfreien Überlebenszeit nach Therapie und einer insgesamt niedrigeren Überlebensrate (Westley B. R. et al., Eur. J. Cancer 32, 15-24, 1996; Rochefort, H., Semin. Cancer Biol. 1:153, 1990; Tandon, A. K. et al., N.
15 Engl. J. Med. 322, 297, 1990). Die Cathepsin D-Sekretionsrate bei Brustkrebs wird durch eine Überexpression des Gens und durch ein verändertes Processing des Proteins vermittelt. Erhöhte Spiegel von Cathepsin D und anderer Proteasen, wie beispielsweise Kollagenase, hergestellt in unmittelbarer Nähe zu einem wachsenden Tumor, könnten
20 dabei die extrazelluläre Matrix in der Tumorumgebung degradieren und hierdurch die Ablösung von Tumorzellen und die Invasion in neue Gewebe über das Lymph- und Kreislaufsystem vermitteln (Liotta L. A., Scientific American Feb:54, 1992; Liotta L. A. and Stetler-Stevenson W. G., Cancer Biol. 1:99, 1990; Liaudet E., Cell Growth Differ. 6:1045-1052, 1995; Ross J.
25 S., Am. J. Clin. Pathol. 104:36-41, 1995; Dickinson A. J., J. Urol. 154:237-241, 1995).

Cathepsin D wird außerdem mit degenerativen Veränderungen im Gehirn in Verbindung gebracht, wie beispielsweise Alzheimer Krankheit. So ist
30 Cathepsin D mit der Spaltung des Amyloid- β -Protein-Vorläufers bzw. eines mutanten Vorläufers assoziiert, der die Expression des Amyloid-Proteins in transfizierten Zellen erhöht (Cataldo, A. M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci.

87:3861, 1990; Lador, U. S. et al., J. Biol. Chem. 269:18422, 1994, Evin G., Biochemistry 34:14185-14192, 1995). Das Amyloid- β -Protein, das durch die Proteolyse des Amyloid- β -Protein-Vorläufers entsteht, führt zur Bildung von Plaques im Gehirn und scheint für die Ausbildung der Alzheimer-Krankheit verantwortlich zu sein. Erhöhte Cathepsin D-Spiegel wurden auch in der Zerebrospinalflüssigkeit von Alzheimer-Patienten gefunden und es konnte eine hohe proteolytische Aktivität von Cathepsin D gegenüber dem mutanten Amyloid- β -Protein-Vorläufer gezeigt werden (Schwager, A. L., et al. J. Neurochem. 64:443, 1995). Darüber hinaus wird eine signifikante Zunahme der Cathepsin D-Aktivität in Biopsien von Chorea Huntington-Patienten gemessen (Mantle D., J. Neurol. Sci. 131:65-70, 1995).

Bei der Ausprägung einer Arthrose spielt Cathepsin D vermutlich auf verschiedenen Ebenen eine wesentliche Rolle. So werden in Hunden mit spontaner Arthrose im Vergleich gesunden Hunden im Gelenkknorpel des Hüftgelenkkopfes erhöhte mRNA-Spiegel von Cathepsin D gemessen (Clements D. N. et al., Arthritis Res. Ther.. 2006; 8(6):R158; Ritchlin C. et al., Scand. J. Immunol. 40:292-298, 1994). Auch Devauchelle V. et al. (Genes Immun. 2004, 5(8):597-608) zeigen bei menschlichen Patienten unterschiedliche Expressionsraten von Cathepsin D bei Arthrose im Vergleich zu rheumatoider Arthritis (siehe auch Keyszer G. M., Arthritis Rheum. 38:976-984, 1995). Auch bei Mucopolidose scheint Cathepsin D eine Rolle zu spielen (Kopitz J., Biochem. J. 295, 2:577-580, 1993).

Die lysosomale Endopeptidase Cathepsin D ist die am weitesten verbreitete Proteinase in den Chondrozyten (Ruiz-Romero C. et al., Proteomics. 2005, 5(12):3048-59). Die proteolytische Aktivität von Cathepsin D ist zudem in kultiviertem Synovium aus Osteoarthrose-Patienten nachgewiesen worden (Bo G. P. et al., Clin. Rheumatol. 2009, 28(2):191-9) und auch in Synovectomiegewebe von Patienten mit rheumatoider Arthritis findet man eine erhöhte proteolytische Aktivität (Taubert H. et al., Autoimmunity. 2002, 35(3):221-4). Lorenz et al. (Proteomics. 2003, 3(6):991-1002) schreiben so

auch, dass zwar die lysosomale und sekretierte Aspartylprotease Cathepsin D im Gegensatz zu den Cathepsinen B und L noch nicht bezüglich Arthritis und Arthrose im Detail studiert wurde, jedoch fanden Lorenz et al. höhere Proteinspiegel von Cathepsin D im Synovialgewebe von Patienten mit Arthrose im Vergleich zu Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Gedikoglu et al. (Ann. Rheum. Dis. 1986, 45(4):289-92) konnten ebenfalls eine erhöhte proteolytische Aktivität von Cathepsin D in Synovialgewebe und Byliss und Ali (Biochem. J. 1978, 171(1):149-54) im Knorpel von Patienten mit Arthrose nachweisen.

Bei Arthrose kommt es zu einem lokalen Absinken des pH-Werts in Bereichen des Knorpels. Dieses Absinken des pH-Werts ist für das Verständnis der katabolen Prozesse im Knorpel von entscheidender Bedeutung.

Bei Arthrose findet man so auch eine direkte Korrelation von niedrigem pH-Wert im Gelenkgewebe und der Schwere und dem Fortschreiten der Erkrankung. Bei einem pH-Wert von 5,5 kommt es zu einem Selbstverdau des Knorpels. Dieser kann in Explantkulturen (beispielsweise von Maus, Rind oder Mensch) fast vollständig durch Pepstatin oder Ritonavir gehemmt werden. Dies legt eine wesentliche Rolle, wenn nicht sogar eine Schlüsselrolle von Cathepsin D bei der Arthrose nahe, da Pepstatin Aspartylproteasen mit einer Ausnahme – BACE1 - hemmt und nur diese beiden Aspartylproteasen im Knorpelgewebe bisher identifiziert wurden. So beschreiben auch Bo G. P. et al. (Clin. Rheumatol. 2009, 28(2):191-9) die wichtige Rolle von Cathepsin D bei pathologischen Veränderungen in Gelenken.

Der bekannteste Aspartylproteaseinhibitor ist Pepstatin, ein Peptid das ursprünglich aus einer Streptomyces-Kultur isoliert wurde. Pepstatin ist wirksam gegenüber Pepsin, Cathepsin und Renin. Viele

Aspartylproteaseinhibitoren wurden deshalb dem Vorbild der Struktur des Pepstatins nachempfunden (U.S. Pat. No. 4,746,648; Umezawa, H, et al., J Antibiot (Tokyo) 23:259-62, 1970; Morishima, H., et al., J. Antibiot. (Tokyo) 23:263-5, 1970; Lin, Ty and Williams, H R., J. Biol. Chem. 254: 11875-83, 1979; Jupp, R A, et al., Biochem. J. 265:871-8, 1990; Agarwal, N S and Rich, D H, J. Med. Chem. 29:2519-24, 1986; Baldwin, E T, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 90: 6796-800, 1993; Francis, S E et al., EMBO J 13: 306-17, 1994).

Aspartylproteasen bzw. Cathepsin D werden häufig als Zielproteine für Wirkstoffe zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, kognitiven Störungen, Demenz, Alzheimer, Krebs, Malaria, HIV-Infektion und Erkrankungen des Herzkreislauf- und Gefäßsystems beschrieben und Inhibitoren von Aspartylproteasen oder Cathepsin D werden zur Behandlung dieser Erkrankungen offenbart, wie beispielsweise in der WO 2009013293, EP 1987834, EP 1872780, EP 1867329, EP 1745778, EP 1745777, EP 1745776, WO 1999002153, WO 1999055687, US 6150416, WO 2003106405, WO 2005087751, WO 2005087215, WO 2005016876, US 2006281729, WO 2008119772, WO 2006074950, WO 2007077004, WO 2005049585, US 6251928 und US 6150416.

Peptidische Aspartylprotease-Inhibitoren, insbesondere Renin-Inhibitoren bzw. Modulatoren des Renin-Angiotensin-Systems sind beispielsweise aus der EP 77028, EP 161588, EP 337334 und EP 198271 bekannt.

Peptidische Cathepsin D Inhibitoren zur Behandlung von Entzündungserkrankungen, Arthritis, insbesondere rheumatoider Arthritis sind aus der US 3971736 bekannt. Peptidische Cathepsin D und Plasmepsin-Inhibitoren zur Behandlung von Malaria und Alzheimer und Verhinderung der Invasion und Metastasierung von Krebszellen sind beispielsweise aus der US 5849691 bekannt.

Die bekannten Cathepsin D Inhibitoren und die beiden Modellverbindungen Pepstatin und Ritonavir hemmen zwar wirksam die Cathepsin D Aktivität, jedoch weisen sie eine recht geringe Selektivität gegenüber anderen Aspartylproteasen auf. Die Rolle des Renin-Angiotensin Systems (RAS) bei der Regulation des Blutdrucks und des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts (Oparil, S. et al., N. Engl. J. Med. 1974; 291:381-401/446-57) und die Wirksamkeit von Renin- und Pepsininhibitoren bei Erkrankungen des Herzkreislauf- und Gefäßsystems ist hinreichend bekannt und so ist insbesondere bei oraler bzw. systemischer Applikation dieser wenig selektiven Cathepsin D Inhibitoren mit zahlreichen Nebenwirkungen zu rechnen und auch bei lokaler Applikation ist durch die Diffusion der Verbindungen mit systemischen Komplikationen zu rechnen. Daneben weisen gerade die peptidischen Verbindungen eine geringe Stabilität auf und sie kommen deshalb nicht für eine orale oder systemische Gabe in Frage.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

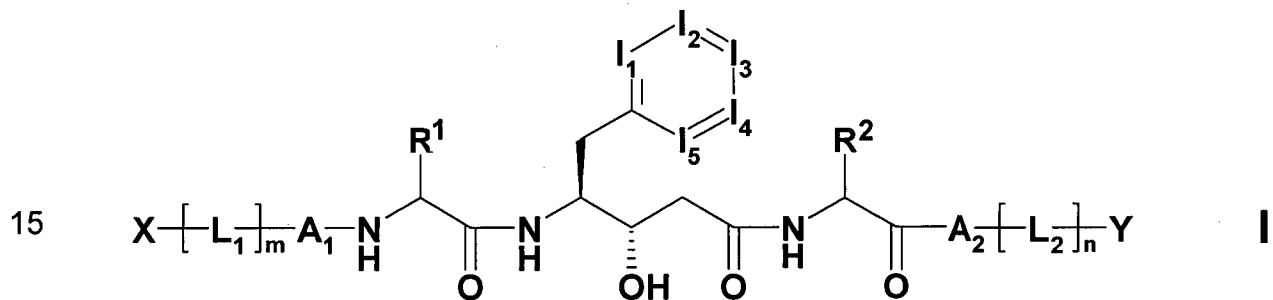
Aufgabe der vorliegende Erfindung war es insbesondere, neue Wirkstoffe und besonders bevorzugt neue Cathepsin D Inhibitoren zu finden, die zur Vorbeugung und Behandlung von Arthrose eingesetzt werden können und insbesondere eine hohe Selektivität für Cathepsin D gegenüber Renin und Pepsin aufweisen. Daneben sollten neue Cathepsin D Inhibitoren gefunden werden, die wenigstens bei lokaler bzw. intraartikulärer Applikation ausreichend stabil sind.

Zusammenfassung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Hydroxystatin-Derivate hochwirksam Cathepsin D hemmen und dabei eine

hohe Selektivität für Cathepsin D gegenüber Renin und Pepsin aufweisen und damit bei deren Anwendung zur Behandlung von Arthrose mit geringen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Daneben weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine ausreichend gute Stabilität in Synovialflüssigkeit auf, so dass sie sich zur intraartikulären Applikation und damit zur Behandlung von Arthrose eignen. Ebenfalls überraschenderweise hatte sich gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Hydroxystatin-Derivate eine entzündungsbedingte thermische Hyperalgesie dosisabhängig reduzieren können.

Die Erfindung betrifft Hydroxystatin-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

- 20 I_1, I_2, I_3, I_4, I_5 unabhängig voneinander N oder CR',
 T ein unsubstituiertes oder ein-, zwei- drei- oder vierfach durch R substituiertes Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl, oder ein ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterozyklus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch R, =S, =NR' und/oder =O substituiert sein kann,
- 25 R^1 Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, Cyclobutyl, tert-Butyl, Phenyl, Benzyl, 2-Oxetanyl, 3-Oxetanyl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Cyclopentyl, Pentyl, Methylsulfanylmethyl, Ethylsulfanylmethyl, 2-Methylsulfanylethyl, oder 1-Methylsulfanylethyl,
- 30

	R^2	Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, Cyclobutyl, tert-Butyl, Phenyl, Benzyl, 2-Oxetanyl, 3-Oxetanyl, Tetrahydro-furan-3-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Cyclopentyl, Pentyl, Methylsulfanylmethyl,
5		Ethylsulfanylmethyl, 2-Methylsulfanylethyl, oder 1-Methylsulfanylethyl,
	A_1	eine Einfachbindung oder 1 bis 3 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, $-CO-$, $-OCO-$, $-NRCO-$, $-SO_2-$ oder $-NRSO_2-$,
10	A_2	eine Einfachbindung oder 1 bis 3 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste,
	L_1	eine Einfachbindung, ein linearer oder verzweigter Alkyl linker mit 1-10 C-Atomen, worin 1-5 CH_2 -Gruppen unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO_2 , NR, $-(C=O)-$, $-CRR'-$, $-OCO-$, $-NRCONR'-$, $-NRCO-$, $-NRSO_2R'-$, $-COO-$, $-CONR-$, $-C\equiv C$ -Gruppen und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-20 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können oder $-CRR'-$,
15		
	L_2	eine Einfachbindung, $-CRR'-$, $-NR-$, $-NRCR'R-$ oder $-NRCRR'CRR'$,
20		
	X, Y	H, T, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch $=S$, $=NR$, $=O$, R, T, OR, NRR' , SOR , SO_2R , SO_2NRR' , CN, COOR, CONRR', NRCOR', $NRCONR'R''$, $NRSO_2R'$ und/oder NRCOR' substituiertes lineares oder verzweigtes
25		Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH_2 -Gruppen unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO_2 , NR, $-OCO-$, $-NRCONR'-$, $-NRCO-$, $-NRSO_2R'-$, $-COO-$, $-CONR-$, $-C\equiv C$ -Gruppen und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-20 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt
30		sein können, oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch $=S$, $=NR$, $=O$, R, T, OR, NRR' , SOR , SO_2R , SO_2NRR' , CN, COOR, CONRR', NRCOR', $NRCONR'R''$,

- 5 NRSO₂R' und/oder NRCOR' zyklisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO₂, NR, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO₂R'-, -COO-, -CONR-, -C≡C-Gruppen und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-11 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
- 10 R,R' unabhängig voneinander H, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch =S, =NR, =O, Hal, OH, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, und/oder NHCONH₂ substituiertes lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO₂A-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C-Gruppen und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-20 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder
- 15 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch =S, =NR, =O, OH, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, und/oder NHCONH₂ substituiertes zyklisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO₂A-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃- und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-11 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
- 20 m 0 - 4,
- n 0 - 2, und
- 25 Hal F, Cl, Br oder I,
- 30 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

R^1 iso-Propyl, 2-Butyl oder iso-Butyl

5 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

R^2 n-Propyl, iso-Propyl, 2-Butyl oder iso-Butyl

10 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

R^1 iso-Propyl, 2-Butyl oder iso-Butyl und

R^2 n-Propyl, iso-Propyl, 2-Butyl oder iso-Butyl

15 20 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Ein weiterer besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

R^1 iso-Propyl und

R^2 n-Propyl, iso-Propyl oder 2-Butyl

25 30 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Ein ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

R¹ iso-Propyl mit einer S-Konfiguration des chiralen Zentrums, an das die iso-Propylgruppe gebunden ist, und

5 R² n-Propyl, iso-Propyl oder 2-Butyl mit einer S-Konfiguration des chiralen Zentrums, an das die n-Propyl-, iso-Propyl- oder 2-Butylgruppe gebunden ist,

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
10 Verhältnissen.

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

A₁ eine Einfachbindung oder ein peptidartig verbundener
15 Aminosäurerest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-
20 Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin, O-Ethyl-Serin, -CO-, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- und -NRSO₂-

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
25 Verhältnissen.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

30 A₂ eine Einfachbindung oder 1 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin,

Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin,
Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin,
Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-
Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, Aminobuttersäure, Leucin,
5 Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin,
Naphthylalanin, O-Methyl-Serin und O-Ethyl-Serin

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate,
Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

10

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle
vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

A₁ Leucin oder eine Einfachbindung und

A₂ Valin

15

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate,
Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

20

Ein ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle
vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

A₁ S-Leucin oder eine Einfachbindung und

A₂ S-Valin

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate,
Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

25

Verhältnissen.

Ein weiterer ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind
alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

R¹ iso-Propyl, 2-Butyl oder iso-Butyl,

30

A₁ eine Einfachbindung oder ein peptidartig verbundener Aminosäurerest,
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin,
Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin,

- 5 Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin, O-Ethyl-Serin, -CO-, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- und -NRSO₂- und
- 10 A₂ eine Einfachbindung oder 1 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin und O-Ethyl-Serin
- 15 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 20 Ein weiterer ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin
- R¹ iso-Propyl,
- 25 A₁ eine Einfachbindung oder ein peptidartig verbundener Aminosäurerest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin, O-Ethyl-Serin, -CO-, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- und -NRSO₂- und
- 30

- A₂ eine Einfachbindung oder 1 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin und O-Ethyl-Serin
- 5 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- Ein weiterer ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin
- 15 R² n-Propyl, iso-Propyl, 2-Butyl oder iso-Butyl,
- A₁ eine Einfachbindung oder ein peptidartig verbundener Aminosäurerest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin, O-Ethyl-Serin, -CO-, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- und -NRSO₂- und
- 20 A₂ eine Einfachbindung oder 1 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin,
- 25 Serin, -CO-, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- und -NRSO₂- und
- 30 A₂ eine Einfachbindung oder 1 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin,

Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin und O-Ethyl-Serin

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

5

Verhältnissen.

Ein weiterer ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

R^2 n-Propyl, iso-Propyl oder 2-Butyl,

10

A_1 eine Einfachbindung oder ein peptidartig verbundener Aminosäurerest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin,

Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin,

Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-

3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-

15

Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin,

Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin,

Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin, O-Ethyl-

Serin, -CO-, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- und -NRSO₂- und

A_2 eine Einfachbindung oder 1 bis 2 peptidartig miteinander verbundene

20

Aminosäurereste, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin,

Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin,

Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-

3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-

Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin,

25

Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin,

Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin und O-Ethyl-

Serin

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

30

Verhältnissen.

Ein weiterer ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

R¹ iso-Propyl,

R² n-Propyl, iso-Propyl oder 2-Butyl,

- 5 A₁ eine Einfachbindung oder ein peptidartig verbundener Aminosäurerest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydro-furan-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, 10 Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin, O-Ethyl-Serin, -CO-, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- und -NRSO₂- und
- 15 A₂ eine Einfachbindung oder 1 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydro-furan-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, 20 Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin und O-Ethyl-Serin

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen 25 Verhältnissen.

Ein weiterer ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

R¹ iso-Propyl mit einer S-Konfiguration des chiralen Zentrums, an das die 30 iso-Propylgruppe gebunden ist,

R² n-Propyl, iso-Propyl oder 2-Butyl mit einer S-Konfiguration des chiralen Zentrums, an das die n-Propyl-, iso-Propyl- oder 2-Butylgruppe gebunden ist,

- 5 A₁ eine Einfachbindung oder ein peptidartig verbundener Aminosäurerest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin,
- 10 Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin, O-Ethyl-Serin, -CO-, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- und -NRSO₂- und
- 15 A₂ eine Einfachbindung oder 1 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydrofuran-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin,
- 20 Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin und O-Ethyl-Serin

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

Ein weiterer ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin

R¹ iso-Propyl, 2-Butyl oder iso-Butyl,

A₁ Leucin, insbesondere S-Leucin oder eine Einfachbindung und

30

A₂ Valin, insbesondere S-Valin

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 Ein weiterer ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin
- R^2 n-Propyl, iso-Propyl, 2-Butyl oder iso-Butyl,
- A_1 Leucin, insbesondere S-Leucin oder eine Einfachbindung und
- A_2 Valin, insbesondere S-Valin ist, sowie deren physiologisch
- 10 unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- Ein weiterer ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin
- 15 R^1 iso-Propyl,
- R^2 n-Propyl, iso-Propyl oder 2-Butyl,
- A_1 Leucin, insbesondere S-Leucin oder eine Einfachbindung und
- A_2 Valin, insbesondere S-Valin
- ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate,
- 20 Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- Ein weiterer ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin
- 25 R^1 iso-Propyl mit einer S-Konfiguration des chiralen Zentrums, an das die iso-Propylgruppe gebunden ist,
- R^2 n-Propyl, iso-Propyl oder 2-Butyl mit einer S-Konfiguration des chiralen Zentrums, an das die n-Propyl-, iso-Propyl- oder 2-Butylgruppe gebunden ist,
- 30 A_1 Leucin oder eine Einfachbindung und
- A_2 Valin

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 Ein weiterer ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin
- R^1 iso-Propyl mit einer S-Konfiguration des chiralen Zentrums, an das die iso-Propylgruppe gebunden ist,
- R^2 n-Propyl, iso-Propyl oder 2-Butyl mit einer S-Konfiguration des chiralen
- 10 Zentrums, an das die n-Propyl-, iso-Propyl- oder 2-Butylgruppe gebunden ist,
- A_1 S-Leucin oder eine Einfachbindung und
- A_2 S-Valin
- ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate,
- 15 Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Ganz besonders bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, worin

- n 0,
- 20 Y OH, O-Benzyl, ein unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR, NRR', SOR, SO₂R, SO₂NRR', CN, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'', NRSO₂R' und/oder NRCOR' substituiertes lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder zyklisches Alkyl mit 3-10 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen unabhängig
- 25 voneinander durch O, S, SO, SO₂, NR, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO₂R'-, -COO-, -CONR-, -C≡C-Gruppen und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-20 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
- m 1,
- 30 L₁ -(C=O)-,
- X ein unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch T, OR, NRR', SOR, SO₂R, SO₂NRR', CN, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'',

5 NRSO₂R' und/oder substituiertes lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder zyklisches Alkyl mit 3-10 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO₂, NR, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, - NRSO₂R'-, -COO-, -CONR-, -C≡C-Gruppen und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-20 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

Ein weiterer ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel I, worin

n 0,

15 Y OH, O-benzyl, ein unsubstituiertes oder einfach durch COOH, COOR oder OH substituiertes lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder zyklisches Alkyl mit 3-10 C-Atomen,

m 1,

L₁ -(C=O)-,

20 X ein unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch T substituiertes lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder zyklisches Alkyl mit 3-10 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O ersetzt sein können,

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

Ganz besonders bevorzugt sind auch alle vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin L₂ und Y zusammen 3-Methylbuttersäure oder 3-Methylbuttersäurebenzylester sind.

30

Alle vorgenannten bevorzugten, besonders bevorzugten und ganz besonders bevorzugten Bedeutungen der vorstehenden Reste der

Verbindungen der Formel I sind so zu verstehen, dass diese bevorzugten besonders bevorzugten und ganz besonders bevorzugten Bedeutungen oder Ausführungsformen in jeder möglichen Kombination zu Verbindungen der Formel I miteinander kombiniert werden können und solche bevorzugten Verbindungen der Formel I hierdurch ebenfalls explizit offenbart sind.

Ganz besonders bevorzugt sind so beispielsweise auch Verbindungen der Formel 1, worin

- 10 R^1 iso-Propyl mit einer S-Konfiguration des chiralen Zentrums, an das die iso-Propylgruppe gebunden ist,
- R^2 n-Propyl, iso-Propyl oder 2-Butyl mit einer S-Konfiguration des chiralen Zentrums, an das die n-Propyl-, iso-Propyl- oder 2-Butylgruppe gebunden ist,
- 15 A_1 S-Leucin oder eine Einfachbindung
- A_2 S-Valin,
- $\bar{n}$ 0,
- Y OH, O-benzyl, ein unsubstituiertes oder einfach durch COOH, COOR oder OH substituiertes lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder zyklisches Alkyl mit 3-10 C-Atomen,
- 20 m 1,
- L_1 $-(C=O)-$,
- X ein unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch T substituiertes lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder zyklisches Alkyl mit 3-10 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH_2 -Gruppen
- 25 unabhängig voneinander durch O ersetzt sein können,
- ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 30 Ganz besonders bevorzugt sind die nachfolgenden Verbindungen der Formel I:

- a) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(3-phenyl-propionylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 5 b) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(4-phenyl-butylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- c) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[2-methyl-2-(naphthalen-2-yloxy)-propionylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 10 d) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(3-phenyl-propionylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure
- e) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(4-phenyl-butylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure
- 15 f) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[2-methyl-2-(naphthalen-2-yloxy)-propionylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 20 g) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[2-(naphthalen-2-yloxy)-acetylaminol]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- h) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 25 i) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(R)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- j) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-[(S)-2-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-acetylaminol]-3-methyl-butylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 30

- k) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 5 l) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-[2-(3-Ethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- m) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(3-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 10 n) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- o) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 15 p) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-2-yl-acetylamino)-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- q) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-[2-(3-Ethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 20 r) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 25 s) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-3-methyl-2-[2-(3-phenoxy-phenyl)-acetylamino]-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- t) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(3-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 30

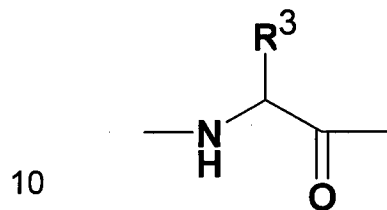
- u) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-1-yl-acetylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 5 v) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[2-(2-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- w) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-[(S)-2-[(Biphenyl-3-carbonyl)-amino]-3-methyl-butyrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 10 x) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[2-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- y) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-2-yl-acetylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure
- 15 z) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-4-[(S)-2-(3-tert-Butoxy-benzoylamino)-3-methyl-butyrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure
- 20 aa) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[2-(3-phenoxy-phenyl)-acetylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- bb) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[2-(2-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 25 cc) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-[(S)-2-[2-(3,4-Dimethyl-phenoxy)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- dd) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-1-yl-acetylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure
- 30

- ee) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-[(Biphenyl-3-carbonyl)-amino]-3-methyl-butrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 5 ff) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-((S)-2-Diphenylacetyl-amino-3-methyl-butrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzylester
- gg) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-((S)-2-Diphenylacetyl-amino-3-methyl-butrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 10 hh) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-((S)-2-[2-(3-Ethoxy-phenyl)-acetyl-amino]-3-methyl-1-(S)-oxo-pentylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzylester
- ii) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[(S)-2-hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino]-3-methyl-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure-benzylester
- 15 jj) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-methyl-1-(S)-2-[2-(3-ethoxy-phenyl)-acetyl-amino]-3-oxo-pentylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 20 kk) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[(S)-2-hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino]-3-methyl-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure
- ll) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-[(S)-2-(2,2-Diethyl-butrylamino)-3-methyl-butrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure
- 25 mm) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-((S)-2-[2-[3-(2-tert-Butoxycarbonylamino-ethoxy)-phenyl]-acetyl-amino]-3-methyl-1-(S)-oxo-pentylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 30 nn) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(2S,3S)-3-methyl-2-[2-(3-propoxy-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure

- oo) (S)-2-((2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-((S)-2-{2-[3-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-acetyl-amino}-3-methyl-1-(S)-oxo-pentyl-amino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoyl-amino]-3-methyl-pentanoyl-amino)-3-methyl-buttersäure
- 5 pp) (2S,5S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butryl-amino)-pentanoyl-amino]-butryl-amino]-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-amid
- qq) (2S,5S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-phenylacetyl-amino-pentanoyl-amino)-1-oxo-butyl-amino]-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-amid
- 10 rr) (S)-2-((2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-phenylacetyl-amino-pentanoyl-amino)-butryl-amino]-5-phenyl-pentanoyl-amino]-3-methyl-pentanoyl-amino)-3-methyl-buttersäurebenzylester
- 15 ss) (S)-2-((2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-phenylacetyl-amino-pentanoyl-amino)-butryl-amino]-5-phenyl-pentanoyl-amino]-3-methyl-pentanoyl-amino)-3-methyl-buttersäure
- tt) (2S,5S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butryl-amino)-pentanoyl-amino]-butryl-amino]-5-phenyl-pentansäure-((1S,2S)-1-cyclopentylcarbamoyl-2-methyl-butyl)-amid
- 20 uu) (3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butryl-amino)-pentanoyl-amino]-butryl-amino]-5-phenyl-pentansäure-[(S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propyl]-amid
- vv) (3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butryl-amino)-pentanoyl-amino]-butryl-amino]-5-phenyl-pentansäure-[(S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-butyl]-amid
- 25 ww) (3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butryl-amino)-pentanoyl-amino]-butryl-amino]-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-amid
- 30

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 Die vor- und nachstehend aufgeführten Aminosäurereste haben folgende gemeinsame Grundstruktur und unterscheiden sich lediglich im Rest R^3 .



Bei den vor- und nachstehend aufgeführten Aminosäureresten steht R^3 für die Reste folgender Aminosäuren:

- Natürliche Aminosäuren: Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Ornithin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin und Valin
- Nicht-natürliche Aminosäuren wie beispielsweise Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydro-furan-3-ylglycin, Tetrahydro-furan-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Norvalin, Aminobuttersäure, tert-Leucin, Norleucin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin, O-Ethyl-Serin und dergleichen

- 25 Sofern die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend alle diese Formen und auch ihre Gemische (z.B. DL-Formen) eingeschlossen.

30 Ferner bedeutet nachstehend:

Boc	ter.-Butoxycarbonyl
CBZ	Benzyloxycarbonyl
DNP	2,4-Dinitrophenyl

	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	imi-DNP	2,4-Dinitrophenyl in 1-Stellung des Imidazolrings
	OMe	Methylester
	POA	Phenoxyacetyl
5	DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor oder Chlor.

10

–(C=O)– bedeutet Carbonylsauerstoff bzw. steht für



15

Alkyl oder A ist eine unverzweigte (lineare) oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, lineares oder verzweigtes Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl bedeutet, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl

20

Zyklisches Alkyl oder Zykloalkyl ist eine zyklische Kohlenwasserstoffkette und hat 3- 10, vorzugsweise 3-7 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Zyklopropyl, Zyklobutyl, Zyklopentyl, Zyklohexyl oder Zykloheptyl.

25

Ein- oder zweikerniger gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Heterozyklus bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach substituiertes 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isouthiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1-

30

oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny-
 5
 10
 15
 20
 25
 30

yl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterozyklischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert
 15
 20
 25
 30

sein und bedeuten z.B. auch 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Heterozyklus bedeutet ferner z.B. 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl oder 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl.

Erfindungsgemäß sind auch alle physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere dieser Verbindungen, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen. Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomere der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Unter pharmazeutisch oder physiologisch unbedenklichen Derivaten versteht man z.B. Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen. Unter Prodrug-Verbindungen versteht man mit z.B. Alkyl- oder Acylgruppen (siehe auch nachstehende Amino- und Hydroxyschutzgruppen), Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen

erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten oder freigesetzt werden. Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z.B. in Int. J. Pharm. 115 (1995), 61-67 beschrieben ist.

5

Als Säureadditionssalze kommen anorganische oder organische Salze aller physiologisch oder pharmakologisch unbedenklichen Säuren in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride oder Hydrobromide, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Maleate, Fumarate, Oxalate, Acetate, 10 Phosphate, Methylsulfonate oder p-Toluolsulfonate.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft 15 ausbilden. Solvate sind beispielsweise Hydrate, wie Monohydrate oder Dihydrate oder Alkoholate, d.h. Additionsverbindungen mit Alkoholen wie beispielsweise mit Methanol oder Ethanol.

15

Es ist weiterhin vorgesehen, dass eine Verbindung der Formel I 20 isotopen-markierte Formen davon umfasst. Eine isotopenmarkierte Form einer Verbindung der Formel I ist mit dieser Verbindung bis auf die Tatsache, dass eines oder mehrere Atome der Verbindung durch ein Atom bzw. Atome mit einer Atommasse oder Massenzahl ersetzt wurden, die sich von der Atommasse oder Massenzahl des Atoms, das üblicherweise 25 natürlich vorkommt, unterscheidet, identisch. Zu den Isotopen, die leicht im Handel erhältlich sind und in eine Verbindung der Formel I nach gut bekannten Verfahren eingebaut werden können, zählen zum Beispiel Isotope von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Fluor und Chlor, z.B. ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F bzw. ^{36}Cl . 30 Eine Verbindung der Formel I, eines ihrer Prodrugs oder jeweils ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, die eines oder mehrere der oben genannten Isotope und/oder andere Isotope von anderen Atomen

20

25

30

enthält, ist als Bestandteil der vorliegenden Erfindung vorgesehen. Eine isotopenmarkierte Verbindung der Formel I lässt sich auf vielerlei nützliche Art verwenden. Zum Beispiel eignet sich eine isotopenmarkierte Verbindung der Formel I, in die z.B. ein Radioisotop wie ^3H oder ^{14}C eingebaut worden ist, für Assays zur Verteilung des Arzneistoffs und/oder Substratgewebes. Diese Radioisotope, d.h. Tritium (^3H) und Kohlenstoff-14 (^{14}C), sind aufgrund ihrer einfachen Herstellung und ausgezeichneten Nachweisbarkeit besonders bevorzugt. Der Einbau schwererer Isotope, z.B. Deuterium (^2H), in eine Verbindung der Formel I weist therapeutische Vorteile aufgrund der höheren Stabilität dieser isotopenmarkierten Verbindung im Metabolismus auf. Höhere Stabilität in Metabolismus bedeutet unmittelbar eine erhöhte Halbwertszeit in vivo oder niedrigere Dosierungen, was unter den meisten Umständen eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen würde. Eine isotopenmarkierte Verbindung der Formel I lässt sich üblicherweise durch Durchführung der in den Syntheschemata und der damit in Zusammenhang stehenden Beschreibung, im Beispielteil und im Herstellungsteil im vorliegenden Text offenbarten Vorgehensweisen herstellen, wobei ein nicht isotopenmarkierter Reaktionspartner durch einen leicht verfügbaren isotopenmarkierten Reaktionspartner ersetzt wird.

Zur Manipulation des oxidativen Metabolismus der Verbindung über den primären kinetischen Isotopeneffekt kann auch Deuterium (^2H) in eine Verbindung der Formel I eingebaut werden. Beim primären kinetischen Isotopeneffekt handelt es sich um eine Veränderung der Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion aufgrund des Austausches isotopischer Kerne, was wiederum durch die Änderung der für die Bildung kovalenter Bindungen im Anschluß an diesen isotopischen Austausch erforderlichen Grundzustandsenergien verursacht wird. Der Austausch eines schwereren Isotops führt üblicherweise zu einer Erniedrigung der Grundzustandsenergie für eine chemische Bindung und verursacht so eine Verringerung der Geschwindigkeit bei einem geschwindigkeits-limitierenden Bindungsbruch. Findet der Bindungsbruch an bzw. in der Nähe einer Sattelpunktregion

entlang der Koordinate einer Reaktion mit mehreren Produkten statt, so können sich die Produktverteilungs-verhältnisse stark ändern. Zur Erläuterung: Wird Deuterium an ein Kohlenstoffatom in einer nichtaustauschbaren Position gebunden, so sind

5 Geschwindigkeitsunterschiede von $k_M/k_D = 2-7$ typisch. Wird dieser Geschwindigkeitsunterschied erfolgreich auf eine oxidationsanfällige Verbindung der Formel I angewandt, so kann sich dadurch das Profil dieser Verbindung in vivo drastisch ändern und zu verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften führen.

10

Bei der Entdeckung und Entwicklung von Therapeutika versucht der Fachmann, pharmakokinetische Parameter zu optimieren und gleichzeitig wünschenswerte In-vitro-Eigenschaften beizubehalten. Man kann vernünftig annehmen, daß viele Verbindungen mit schlechten pharmakokinetischen

15 Profilen gegenüber dem oxidativen Metabolismus anfällig sind. Aus derzeitig verfügbaren In-vitro-Assays mit Lebermikrosomen erhält man wertvolle Informationen über den Verlauf dieses oxidativen Metabolismus, aufgrund dessen wiederum deuterierte Verbindungen der Formel I mit einer verbesserten Stabilität durch Resistenz gegenüber einem derartigen

20 oxidativen Metabolismus rational gestaltet werden können. So gelangt man zu wesentlichen Verbesserungen der pharmakokinetischen Profile der Verbindungen der Formel I, die sich quantitativ als erhöhte In-vivo-Halbwertszeit ($T/2$), Konzentration bei maximaler therapeutischer Wirkung (C_{max}), Fläche unter der Dosis-Wirkungskurve (AUC) sowie F und als

25 verringerte Clearance, Dosis und Materialkosten ausdrücken lassen.

25

Zur Veranschaulichung des Obigen soll folgendes dienen: eine Verbindung der Formel I mit mehrfachen potentiellen Angriffsstellen für den oxidativen Metabolismus, z.B. Wasserstoffatome an einem Benzylrest und

30 Wasserstoffatome, die an ein Stickstoffatom gebunden sind, wird als Reihe von Analogen hergestellt, in denen verschiedene Kombinationen von Wasserstoffatomen durch Deuteriumatome ersetzt werden, so daß einige,

30

die meisten oder alle dieser Wasserstoffatome durch Deuteriumatome ersetzt sind. Durch Bestimmungen der Halb-werts-zeit gelangt man zu einer günstigen und genauen Bestimmung, wie sehr sich die Verbesserung der Widerstandsfähigkeit gegenüber oxidativen Metabolismen verbessert hat.

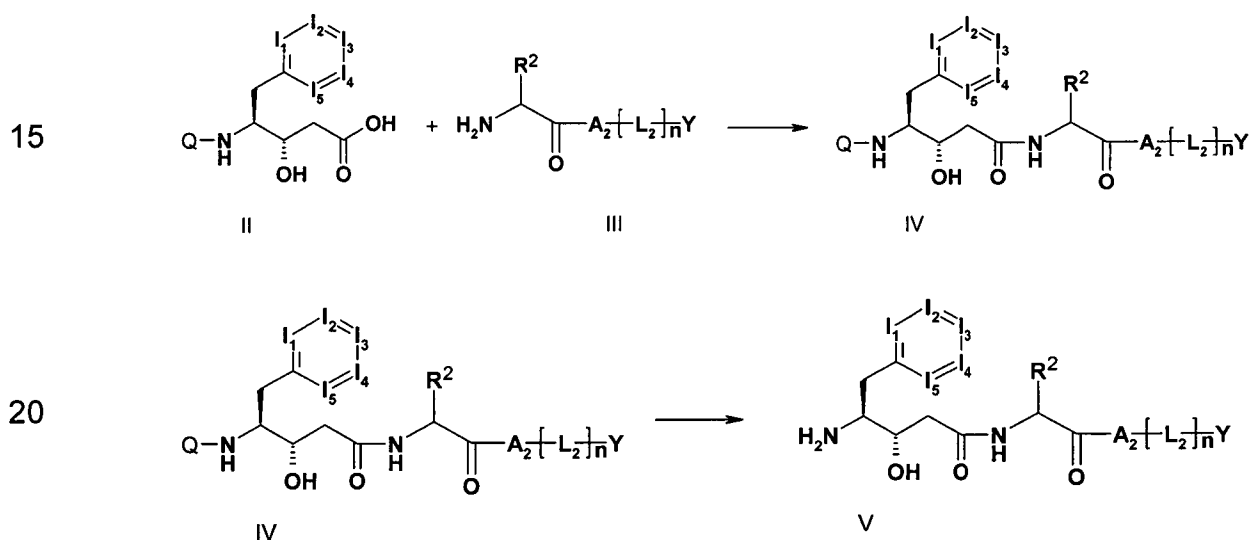
5 Auf diese Weise wird bestimmt, dass aufgrund eines derartigen Austausches von Wasserstoff gegen Deuterium die Halbwertszeit der Ausgangsverbindung um bis zu 100% verlängert werden kann.

10 Der Austausch von Wasserstoff gegen Deuterium in einer Verbindung der Formel I lässt sich auch dazu verwenden, um zu einer günstigen Änderung des Stoffwechselproduktspektrums der Ausgangsverbindung zwecks Verringerung oder Ausschluss von unerwünschten toxischen Stoffwechselprodukten zu gelangen. Entsteht zum Beispiel ein toxisches Stoffwechselprodukt aufgrund der Spaltung einer oxidativen Kohlenstoff-
15 Wasserstoff (C-H)-Bindung kann vernünftigerweise ange-nommen werden, dass das deuterierte Analog die Produktion des unerwünschten Stoffwechselprodukts wesentlich verringert oder ausschließt, sogar dann, wenn es sich bei der jeweiligen Oxidation nicht um einen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt handelt. Weitere Informationen zum
20 Stand der Technik in bezug auf den Austausch von Wasserstoff gegen Deuterium finden sich z.B. bei Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al., Biochemistry 33(10), 2927-2937, 1994, und Jarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

25 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich um Mischungen zweier stereoisomerer
30 Verbindungen. Bevorzugt sind jedoch auch Mischungen zweier oder mehrerer Verbindungen der Formel I.

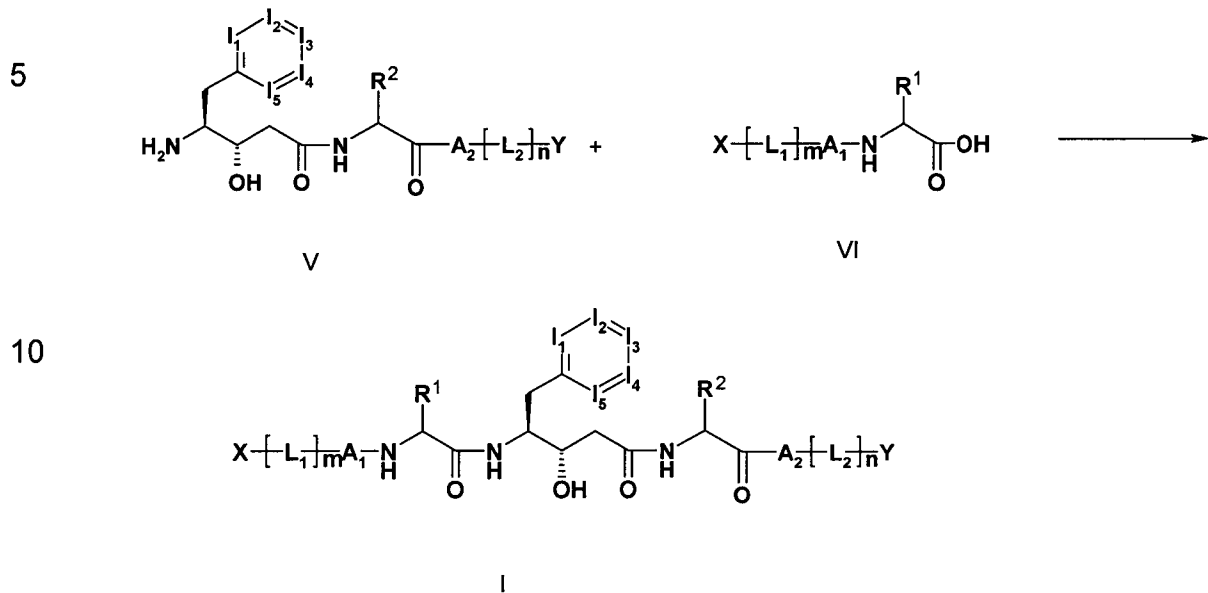
Gegenstand der Erfindung ist außerdem ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) eine Verbindung der Formel II, worin I_1 , I_2 , I_3 , I_4 und I_5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Q eine Aminoschutzgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III, worin Y, L_2 , n, A_2 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Ausbildung einer Peptidbindung zwischen der Carboxylgruppe der Verbindung der Formel II und der Aminogruppe der Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel IV umsetzt und in einem zweiten Schritt die Verbindung der Formel IV durch Abspaltung der Schutzgruppe Q zu einer Verbindung der Formel V umsetzt,



- b) und eine Verbindung der Formel VI, worin X, L_1 , m, A_1 und R^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben und der Rest X gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschützt ist, mit einer Verbindung der Formel V, worin der Rest Y gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschützt ist, unter Ausbildung einer Peptidbindung zwischen der Carboxylgruppe der Verbindung der Formel VI und der Aminogruppe der Verbindung der Formel V und durch Abspaltung der gegebenenfalls an den Resten X und Y vorhandenen Schutzgruppen zu einer Verbindung der Formel I
- 25
- 30

umsetzt, worin I_1 , I_2 , I_3 , I_4 , I_5 , X , Y , L_1 , L_2 , R^1 , R^2 , A_1 , A_2 , m und n die in oben angegebenen Bedeutungen haben, oder



- 15
- c) die Base einer Verbindung der Formel I durch Behandlung mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt, oder
 - d) eine Säure einer Verbindung der Formel I durch Behandlung mit einer Base in eines ihrer Salze überführt.

20 Es ist auch möglich die Reaktionen jeweils stufenweise durchzuführen und die Reihenfolge der Bausteinverknüpfungen unter Anpassung des Schutzgruppenkonzepts zu verändern.

25 Die Ausgangsstoffe oder Ausgangsverbindungen sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

30 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel I erhalten, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere durch Hydrolyse oder durch Hydrogenolyse freisetzt. Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die an der Stelle einer oder mehrerer freier Amino-, Carboxyl- und/oder Hydroxygruppen entsprechend geschützte Amino-, Carboxyl- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die an der Stelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen. Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die an der Stelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen. Außerdem sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die an der Stelle einer freien Carboxylgruppe eine geschützte Carboxylgruppe tragen. Es können auch mehrere, gleiche oder verschiedene geschützte Amino-, Carboxyl- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffs vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck „Aminoschutzgruppe“ ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acylgruppen, ferner unsubstituierte oder substituierte Aryl- (z.B. 2,4-Dinitrophenyl) oder Alkylgruppen (z.B. Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Triphenylmethyl). Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion oder Reaktionsfolge entfernt werden, ist ihre Art und Größe im Übrigen nicht kritisch, bevorzugt sind jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck „Acylgruppe“ ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterozyklischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-,

Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acteyl, Propionyl, Buturyl, Aralkanoyl wie Phenylacetyl, Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl, Aryoxyalkanoyl wie Phenoxyacetyl, Alkyoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Jodethoxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl wie CBZ, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl oder Fmoc. Bevorzugte Acylgruppen sind CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck „Säureschutzgruppe“ oder „Carboxylschutzgruppe“ ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine –COOH-Gruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden sind. Typisch ist die Verwendung von Estern anstelle der freien Säuren z.B. von substituierten und unsubstituierten Alkylestern (wie Methyl, Ethyl, tert-Butyl und deren substituierte Derivate), von substituierten und unsubstituierten Benzylestern oder Silylestern. Die Art und Größe der Säureschutzgruppen ist nicht kritisch, bevorzugt sind jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen.

Der Ausdruck „Hydroxyschutzgruppe“ ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden sind. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Art und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, bevorzugt sind jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl und Acetyl, wobei Benzyl und Acetyl bevorzugt sind.

Weitere typische Beispiele für Amino-, Säure-, und Hydroxyschutzgruppen finden sich beispielsweise in „Greene's Protective Groups in Organic Synthesis“, vierte Auflage, Wiley-Interscience, 2007

- 5 Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden funktionellen Derivate der Verbindungen der Formel I können nach bekannten Methoden der Aminosäure- und Peptidsynthese hergestellt werden, wie sie z.B. in den genannten Standardwerken und Patentanmeldungen beschrieben sind.
- 10 Die Freisetzung der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt, je nach verwendeter Schutzgruppe, z.B. mithilfe starker Säuren, zweckmäßig mit Trifluoressigsäure oder Perchlorsäure, jedoch auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salz- oder Schwefelsäure, starken organischen Säuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie
- 15 Benzoyl- oder p-Toluol-Sulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels und/oder eines Katalysators ist möglich, jedoch nicht immer erforderlich.

- In Abhängigkeit des jeweiligen Synthesewegs kann man die Ausgangsstoffe,
- 20 gegebenenfalls in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels reagieren lassen.

- Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Heptan, Hexan, Petrolether, DMSO, Benzol, Toluol, Xylol, Trichlorethylen-, 1,2- Dichlorethantetra-
- 25 chlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether (bevorzugt für die Substitution am Indolstickstoff), Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether (Methylglykol oder
- 30 Ethylglykol), Ethylenglykoldimethyl-ether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Ester wie Ethylacetat,

Carbonsäuren oder Säureanhydride, wie z. B. wie Essigsäure oder Acetanhydrid, Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol, gegebenenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser.

5

Die Menge des Lösungsmittels ist nicht kritisch, vorzugsweise können 10 g bis 500 g Lösungsmittel je g der umzusetzenden Verbindung der Formel I zugesetzt werden.

10

Vorteilhaft kann die Zugabe eines säurebindenden Mittels sein, z.B. ein Alkalimetall oder Erdalkalimetallhydroxid, -carbonat oder -bicarbonat oder andere Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze schwacher Säuren, vorzugsweise ein Kalium-, Natrium- oder Calciumsalz, oder die Zugabe einer organischen Base, wie beispielsweise an Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin, oder ein Überschuss der Aminkomponente.

15

Die erhaltenen erfindungsgemäßen Verbindungen können von der entsprechenden Lösung, in der sie hergestellt werden, getrennt werden (z.B. durch Zentrifugation und Waschen) und können nach der Trennung in einer anderen Zusammensetzung gelagert werden, oder sie können direkt in der Herstellungslösung verbleiben. Die erhaltenen erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur jeweiligen Verwendung in gewünschte Lösungsmittel aufgenommen werden.

20

25

Geeignete Reaktionstemperaturen liegen bei Temperaturen von 0 bis 40°C, vorzugsweise bei 5 bis 25°C.

30

Die Dauer der Umsetzung hängt von den gewählten Reaktionsbedingungen ab. In der Regel beträgt die Reaktionsdauer 0.5 Stunden bis 10 Tage, vorzugsweise 1 bis 24 Stunden. Bei Verwendung einer Mikrowelle kann die Reaktionszeit auf Werte von 1 bis 60 Minuten reduziert werden.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur beschrieben sind (z. B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) so z.B. unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher beschriebenen Varianten Gebrauch machen.

Durch übliche Aufarbeitungsschritte wie z. B. Wasserzugabe zum Reaktionsgemisch und Extraktion können die Verbindungen nach Entfernung des Lösungsmittels erhalten werden. Es kann vorteilhaft sein, zur weiteren Reinigung des Produktes eine Destillation oder Kristallisation anzuschließen oder eine chromatographische Reinigung durchzuführen.

Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das dazugehörige Additionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und einschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkali- oder Erdalkalimetall- oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden. Für diese Umsetzung kommen auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanolamin.

Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet

werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische, ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxysulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mom- und disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

15

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I gut verträglich sind und wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Aspartylproteasen und insbesondere Cathepsin D selektiv inhibieren.

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist deshalb die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch Cathepsin D und/oder durch Cathepsin D-vermittelte Signaltransduktion verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden.

25

Gegenstand der Erfindung ist somit insbesondere auch ein Arzneimittel enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen.

30

Besonders bevorzugt sind insbesondere physiologische und/oder pathophysiologische Zustände, die mit Cathepsin D in Zusammenhang stehen.

- 5 Unter physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen werden physiologische und/oder pathophysiologische Zustände verstanden, die medizinisch relevant sind, wie beispielsweise Krankheiten bzw. Erkrankungen und medizinische Störungen, Beschwerden, Symptome oder Komplikationen und dergleichen, insbesondere Krankheiten.

- 10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur
- 15 Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend Arthrose, traumatische Knorpelverletzungen und Arthritis, insbesondere rheumatoide Arthritis.

- 20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur
- 25 Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alzheimer Krankheit, Chorea Huntington, Mucopolidose, Krebs, insbesondere Brustkrebs, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartige Prostatahyperplasie, Osteosarkom, Rachitis, Hauterkrankungen
- 30 wie beispielsweise Psoriasis, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten.

In diesem Zusammenhang sind Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische
5 Leukämie und akute Leukämie als krebsartige Erkrankungen anzusehen, die alle gewöhnlich zur Gruppe der hyperproliferativen Erkrankungen gezählt werden.

Schmerz ist eine komplexe Sinneswahrnehmung, die als akutes Geschehen
10 den Charakter eines Warn- und Leitsignals aufweist, als chronischer Schmerz diesen aber verloren hat und in diesem Fall (als *Chronisches Schmerzsyndrom*) heute als eigenständiges Krankheitsbild gesehen und behandelt werden soll. Als Hyperalgesie wird in der Medizin eine
15 übermäßige Schmerzempfindlichkeit und Reaktion auf einen üblicherweise schmerzhaften Reiz hin bezeichnet. Reize, die Schmerzen auslösen können, sind beispielsweise Druck, Wärme, Kälte oder Entzündungen. Die
Hyperalgesie ist eine Form der Hyperästhesie, dem Oberbegriff für eine übermäßige Empfindlichkeit auf einen Reiz hin. Als Allodynie wird in der
20 Medizin eine Schmerzempfindung bezeichnet, die durch Reize ausgelöst wird, welche üblicherweise keinen Schmerz verursachen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit ein Arzneimittel enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder eines ihrer
25 physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz, Allodynie und Hyperalgesie.

Somit ist ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung ein
30 Arzneimittel enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate,

Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Arthrose, traumatische Knorpelverletzungen, Arthritis, Schmerz, Allodynie und Hyperalgesie.

Es ist beabsichtigt, dass mit obenstehend offenbarten Arzneimitteln eine entsprechende Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von vorstehenden physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen umfasst ist.

Es ist außerdem beabsichtigt, dass mit obenstehend offenbarten Arzneimitteln ein entsprechendes Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von vorstehenden physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen, bei dem man wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung an einen Patienten verabreicht, der eine solche Behandlung benötigt, umfasst ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in Enzym-Assays und Tierversuchen, wie in den Beispielen beschrieben, leicht nachweisbar ist. In derartigen auf Enzymen basierenden Assays zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Antikörper bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC_{50} -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an Menschen oder Tiere, insbesondere Säugetiere, wie Affen, Hunde, Katzen, Ratten oder Mäuse verabreicht werden und bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder des tierischen Körpers sowie bei der Bekämpfung der

oben aufgeführten Krankheiten verwendet werden. Sie können weiterhin als Diagnostika oder als Reagenzien Verwendung finden.

5 Weiterhin können erfindungsgemäße Verbindungen zur Isolierung und zur Untersuchung der Aktivität oder Expression von Cathepsin D verwendet werden. Außerdem eignen sie sich insbesondere zur Verwendung in diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit gestörter Cathepsin D-Aktivität. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist deshalb die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Isolierung und zur
10 Untersuchung der Aktivität oder Expression von Cathepsin D bzw. als Binder und Inhibitoren von Cathepsin D.

Für diagnostische Zwecke können die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise radioaktiv markiert werden. Beispiele für radioaktive
15 Markierungen sind ^3H , ^{14}C , ^{231}I und ^{125}I . Ein bevorzugtes Markierungsverfahren ist die Iodogen-Methode (Fraker et al., 1978). Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Enzyme, Fluorophore und Chemophore markiert werden. Beispiele für Enzyme sind alkalische Phosphatase, β -Galaktosidase und Glucoseoxidase, ein Beispiel für eine
20 Fluorophor ist Fluorescein, ein Beispiel für ein Chemophor ist Luminol und Automatisierte Detektionssysteme beispielsweise für fluoreszente Färbungen werden beispielsweise in US 4,125,828 und US 4,207,554 beschrieben.

25 Die Verbindungen der Formel I können zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen verwendet werden, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei werden sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine
30 geeignete Dosierungsform gebracht.

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind deshalb pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. Gegenstand der Erfindung sind insbesondere auch solche pharmazeutische Zubereitungen, die weitere Träger- und/oder Hilfsstoffe enthalten, sowie auch solche pharmazeutische Zubereitungen, die wenigstens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff enthalten.
- Gegenstand der Erfindung ist insbesondere auch ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zusammen mit einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls mit einem weiteren Arzneimittelwirkstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Der Patient oder Wirt kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.
- Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle (wie Sonnenblumenöl oder Lebertran), Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie

Laktose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Lanolin oder Vaseline.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösungsmitteln z.B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole wie z.B. Ethanol, Propanol oder Glycerin, Zuckerlösungen wie Glucose oder Mannitlösungen oder eine Mischung der genannten Lösungsmittel, Gelbildnern, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Gleitmittel, Stabilisatoren und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Antioxidantien, Dispergiermittel, Entschäumer, Puffersubstanzen, Geschmacks- und/oder Aromastoffe bzw. Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden. Falls erwünscht, können erfindungsgemäße Zubereitungen oder Medikamente einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, beispielsweise ein oder mehrere Vitamine.

Falls erwünscht, können erfindungsgemäße Zubereitungen oder Medikamente einen oder mehrere weitere Wirkstoffe und/oder einen oder mehrere Wirkverstärker (Adjuvantien) enthalten.

Die Begriffe „pharmazeutische Formulierung“ und „pharmazeutische Zubereitung“ werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Synonyme verwendet.

Wie hier verwendet bezieht sich „pharmazeutisch verträglich“ auf Arzneimittel, Präzipitationsreagenzien, Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Stabilisatoren, Lösungsmittel und sonstige Agenzien, die die Verabreichung der daraus erhaltenen pharmazeutischen Zubereitungen ohne unerwünschte physiologische Nebenwirkungen, wie beispielsweise Übelkeit, Schwindel, Verdauungsprobleme o.ä. an ein Säugetier ermöglichen .

Bei pharmazeutischen Zubereitungen zur parenteralen Verabreichung besteht die Forderung nach Isotonie, Euhydrie sowie nach Verträglichkeit und Sicherheit der Formulierung (geringe Toxizität), der eingesetzten Hilfsstoffe und des Primärpackmittels. Überraschenderweise haben die
5 erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise den Vorteil, dass eine direkte Verwendung möglich ist und vor Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen in pharmazeutischen Formulierungen keine weiteren Reinigungsschritte zum Entfernen toxikologisch bedenklicher Agenzien, wie beispielsweise hohe Konzentrationen organischer
10 Lösungsmittel oder anderer toxikologisch bedenklicher Hilfsstoffe, erforderlich sind.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische Zubereitungen enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße
15 Verbindung in präzipitierter nicht-kristalliner, präzipitierter kristalliner oder in gelöster oder suspendierter Form, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und/oder weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

Vorzugsweise ermöglichen es die erfindungsgemäßen Verbindungen,
20 hochkonzentrierte Formulierungen herzustellen, ohne dass es zu ungünstigen unerwünschten Aggregationen der erfindungsgemäßen Verbindungen kommt. So lassen sich mithilfe erfindungsgemäßer Verbindungen mit wässrigen Lösungsmitteln oder in wässrigen Medien applikationsfertige Lösungen mit hohem Wirkstoffanteil herstellen.

25 Die Verbindungen und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können auch lyophilisiert und die erhaltenden Lyophilisate beispielsweise zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

30 Wässrige Zubereitungen können hergestellt werden, indem man erfindungsgemäße Verbindungen in einer wässrigen Lösung löst oder suspendiert und gegebenenfalls Hilfsstoffe zufügt. Zweckmäßigerweise wird

hierzu einer Lösung oder Suspension mit einer definierten Konzentration an erfindungsgemäßen Verbindungen mit definierten Volumina an Stammlösungen, die die genannten weiteren Hilfsstoffe in definierter Konzentration enthalten, versetzt und ggf. mit Wasser auf die vorberechnete Konzentration verdünnt. Alternativ können die Hilfsstoffe in fester Form zugesetzt werden. Die erhaltene wässrige Lösung oder Suspension kann anschließend mit den jeweils erforderlichen Mengen an Stammlösungen und/oder Wasser versetzt werden. Zweckmäßigerweise können erfindungsgemäße Verbindungen auch direkt in einer alle weiteren Hilfsstoffe enthaltenden Lösung gelöst oder suspendiert werden.

Vorteilhaft können die erfindungsgemäße Verbindungen enthaltenden Lösungen oder Suspensionen mit einem pH-Wert von 4 bis 10, bevorzugt mit einem pH-Wert von 5 bis 9, und einer Osmolalität von 250 bis 350 mOsmol/kg hergestellt werden. Die pharmazeutische Zubereitung kann somit weitgehend schmerzfrei intravenös, intraarteriell, intraartikulär, subkutan oder perkutan direkt verabreicht werden. Daneben können der Zubereitung auch Infusionslösungen, wie z.B. Glukoselösung, isotonische Kochsalzlösung oder Ringerlösung, die auch weitere Wirkstoffe enthalten können, zugesetzt werden, so dass auch größere Wirkstoffmengen appliziert werden können.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitungen können auch Mischungen mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind physiologisch gut verträglich, leicht herstellbar, exakt dosierbar und vorzugsweise über die Dauer der Lagerung sowie des Transports und bei mehrfachen Einfrier- und Auftauvorgängen hinsichtlich Gehalt, Zersetzungsprodukten und Aggregaten stabil. Sie können bei Kühlschranktemperatur (2-8°C) und bei Raumtemperatur (23-27°C) und 60 % relativer Luftfeuchtigkeit (r.F.)

vorzugsweise über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten bis zu zwei Jahren stabil gelagert werden.

5 Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Trocknung stabil gelagert und bei Bedarf durch Lösung oder Suspension in eine gebrauchsfertige pharmazeutische Zubereitung überführt werden. Mögliche Methoden zur Trocknung sind zum Beispiel, ohne auf diese Beispiele beschränkt zu sein, Stickstoffgastrocknung, Vakuumofen-Trocknung, Lyophilization, Waschen mit organischem Lösungsmittel und
10 anschließende Lufttrocknung, Flüssigbett-Trocknung, Wirbelschichttrocknung, Sprühtrocknung, Walzentrocknung, Lagertrocknung; Lufttrocknung bei Raumtemperatur und weitere Methoden.

15 Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder angestrebt wird.

20 Darüber hinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat: verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung
25 oder Verhinderung von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung. Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfasst auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

30 Bei Verwendung von erfindungsgemäßen Zubereitungen oder Medikamenten werden die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder dessen physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate in der Regel

analog zu bekannten, käuflich erhältlichen Zubereitungen oder Präparaten verwendet, vorzugsweise in Dosierungen zwischen 0,1 und 500 mg, insbesondere 5 und 300 mg pro Anwendungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen 0,001 und 250 mg/kg, insbesondere 0,01 und 100 mg/kg Körpergewicht. Die Zubereitung kann ein- oder mehrmals pro Tag verabreicht werden, z.B. zwei-, drei- oder viermal am Tag. Jedoch hängt die individuelle Dosierung für einen Patienten von einer großen Zahl individueller Faktoren ab, wie beispielsweise von der Wirksamkeit der jeweils verwendeten Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, Ernährung, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsrate, von der Kombination mit anderen Arzneimitteln und von der Schwere und Dauer der jeweiligen Erkrankung.

Ein Maß für die Aufnahme eines Arzneimittelwirkstoffs in einen Organismus ist seine Bioverfügbarkeit. Wird der Arzneimittelwirkstoff in Form einer Injektionslösung dem Organismus intravenös zugeführt, so liegt seine absolute Bioverfügbarkeit, d.h. der Anteil des Pharmakons, der unverändert im systemischen Blut, d.h. in den großen Kreislauf gelangt, bei 100%. Bei oraler Gabe eines therapeutischen Wirkstoffs liegt der Wirkstoff in der Regel als Feststoff in der Formulierung vor und muss sich daher zuerst auflösen, damit er die Eintrittsbarrieren, beispielsweise den Gastrointestinaltrakt, die Mundschleimhaut, nasale Membranen oder die Haut, insbesondere das Stratum corneum, überwinden kann bzw. vom Körper resorbiert werden kann. Daten zur Pharmakokinetik, d.h. zur Bioverfügbarkeit können analog zu der Methode von J. Shaffer et al., J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318 erhalten werden.

Weiterhin lassen sich solche Arzneimittel mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Arzneimittel lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw.

sublingualem), rektalem, pulmonalen, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem, intradermalem und insbesondere intraartikulärem) Wege, anpassen. Solche Arzneimittel
5 können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

10 Zur Verabreichung der erfindungsgemäßen Arzneimittel eignet sich vorzugsweise die parenterale Applikation. Im Falle der parenteralen Applikation ist die intraartikuläre Applikation besonders bevorzugt.

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist so auch die Verwendung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung zur intraartikulären
15 Applikation bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Arthrose, traumatischen Knorpelverletzungen, Arthritis, Schmerz, Allodynie oder Hyperalgesie.

20 Die intraartikuläre Applikation hat den Vorteil, dass die erfindungsgemäße Verbindung direkt in die Nähe des Gelenkknorpels in die Synovialflüssigkeit appliziert werden und von dort auch in das Knorpelgewebe hineindiffundieren kann. Erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitungen können somit auch direkt in den Gelenkspalt injiziert werden und so direkt
25 am bestimmungsgemäßen Wirkort ihre Wirkung entfalten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Herstellung von parenteral zu applizierenden Arzneimitteln mit kontrollierter, gleichmäßiger und/oder verzögerter Wirkstofffreisetzung (slow-release, sustained-release, controlled release). Somit eignen sie sich auch zur Herstellung von Depot-
30 Formulierungen, die für den Patienten vorteilhaft sind, da eine Applikation nur in größeren Zeitintervallen notwendig ist.

Zu den an die parenterale Verabreichung angepassten Arzneimitteln gehören wässrige und nichtwässrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakterioostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut oder der Synovialflüssigkeit des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wässrige und nichtwässrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so dass nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist.

Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxid-polylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrene, Polycyanoacrylate, Polymilchcoglykolsäure, Polymere wie Konjugate zwischen Dextran und Methacrylate, Polyphosphoester, verschiedene Polysaccharide und Polyamine sowie Poly-ε-caprolacton,

Albumin, Chitosan, Collagen oder modifizierte Gelatine und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

5 Zur enteralen Applikation (oral oder rektal) dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, für die topische Anwendung Salben, Creme, Pasten, Lotionen, Gele, Sprays, Schäume, Aerosole, Lösungen (z.B. Lösungen in Alkoholen wie Ethanol oder Isopropanol, Acetonitril, DMF, Dimethylacetamid, 1,2-Propandiol oder deren Gemischen untereinander und/oder mit Wasser) oder Puder.

10 Insbesondere für topische Anwendungen kommen auch liposomale Zubereitungen in Betracht.

Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt

15 werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

An die transdermale Verabreichung angepasste Arzneimittel können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des

20 Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

Es versteht sich, dass die erfindungsgemäßen Arzneimittel neben den

25 obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der pharmazeutischen Formulierung enthalten können.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit) bestehend aus getrennten

30 Packungen von

- a) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und

Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und

b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs..

- 5 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutische unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren
- 10 Mischungen in allen Verhältnissen, und eine wirksame Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Weiterhin können die erfindungsgemäße Arzneimittel verwendet werden, um bei gewissen bekannten Therapien additive oder synergistische Effekte

15 bereitzustellen, und/oder können dazu verwendet werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Therapien wiederherzustellen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können neben den erfindungsgemäßen Verbindungen noch weitere Arzneimittelwirkstoffe

20 enthalten, z.B. zur Verwendung bei der Behandlung von Arthrose andere Cathepsin D-Inhibitoren, NSAIDS, Cox-2-Inhibitoren, Glucocorticoide, Hyaluronsäure, Azathioprin, Methotrexat, anti-CAM Antikörper, wie beispielweise anti-ICAM-1 Antikörper, FGF-18. Zur Behandlung der anderen genannten Erkrankungen können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen

25 Zubereitungen können neben den erfindungsgemäßen Verbindungen noch weitere Arzneimittelwirkstoffe, die dem Fachmann bei deren Behandlung bekannt sind, enthalten.

Die hier offenbarte Krebsbehandlung kann als Therapie mit einer

30 Verbindung der vorliegenden Erfindung erfolgen oder in Kombination mit einer Operation, Bestrahlung oder Chemoherapie. Eine solche

Chemotherapie kann die Verwendung von einem oder mehreren Wirkstoffen der nachfolgenden Kategorien von Anti-Tumorstoffen einschließen:

- (i) antiproliferative/antineoplastische/DNA-schädigende Wirkstoffe und Kombinationen davon wie sie in der medizinischen Onkologie verwendet werden, wie alkylierende Wirkstoffe (z.B. Cis-Platin, Carboplatin, Zyklophosphamid, Stickstoffsenf, Melphalan, Chlorambucil, Busulfan und Nitrosourea); Antimetaboliten (z.B. Antifolate wie Fluorpyrimidine wie 5-Fluoruracil und Tegafur, Raltitrexed, Methotrexat, Cytosinarabinosid, Hydroxyurea und Gemcitabine); Antitumor-Antibiotika (z.B. Anthracycline, wie Adriamycin, Bleomycin, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin); antimitotische Wirkstoffe (z.B. Vincaalkaloide wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Vinorelbin, und Taxoide wie Taxol und Taxotere); Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposid, Irinotecan und Camptothecin); Epipodophyllotoxine, wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan und Camptothecin) und Zelldifferenzierende Wirkstoffe (z.B. all-trans-Retinolsäure, 13-cis-Retinolsäure und Fenretinid);
- (ii) zytostatische Wirkstoffe, wie Antioöstrogene (z.B. Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen und Iodoxyfen), Östrogenrezeptor-Regulatoren (z.B. Fulvestrant), Antiandrogene (z.B. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat), LHRH Antagonisten oder LHRH Agonisten (z.B. Goserelin, Leuprorelin und Buserelin), Progesterone (z.B. Megestrolacetat), Aromatase-Inhibitoren (z.B. Anastrozol, Letrozol, Vorazol und Exemestan) und Inhibitoren von 5 α -Reductase, wie Finasterid;
- (iii) Wirkstoffe, die die Krebsinvasion hemmen (z.B. Metalloproteinase-Inhibitoren, wie Marimastat, und Inhibitoren der Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor-Funktion);
- (iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktorfunktion, z.B. Wachstumsfaktorantikörper, Wachstumsfaktorrezeptorantikörper, z.B. der anti-erbB2 Antikörper Trastuzumab [HerceptinTM] und der Anti-erbB1 Antikörper Cetuximab [C225], Farnesyltransferase-Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Serin-/Threonin-Kinase-Inhibitoren, z.B. Inhibitoren der epidermalen Wachstumsfaktor-Familie (z.B. EGFR Familie

Tyrosine Kinase Inhibitoren wie N-(3-Chloro-4-fluorphenyl)-7-methoxy-6- (3-morpholinopropoxy) quinazolin-4-amin (gefitinib, AZD1839), N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis (2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amin (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033), z.B. Inhibitoren der Platelet-derived Wachstumsfaktor Familie und z.B. Inhibitoren der Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Familie;

5 (v) Antiangiogene Wirkstoffe, wie solche, die die Wirkungen der Wachstumsfaktoren des Vaskularendothels hemmen (z.B. der Anti-Vaskularendothel-Zell-Wachstumsfaktor-Antikörper Bevacizumab [AvastinTM], Verbindungen, die in den internationalen Patentanmeldungen WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 und WO 98/13354 veröffentlicht wurden) und erbindunen, die über einen anderen Mechanismus wirksam sind (z.B. Linomid, Inhibitoren der Integrin $\alpha v \beta 3$ Funktion und Angiostatin);

10 (vi) Gefäß-zerstörende Agenzien wie Combretastatin A4 und Verbindungen, die in den internationalen Patentanmeldungen WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 und WO 02/08213 veröffentlicht wurden;

15 (vii) Antisense-Therapien, z.B. solche die auf die obengenannten Ziele gerichtet sind, wie ISIS 2503, ein Anti-Ras Antisense;

20 (viii) Genetherapie-Ansätze, einschließlich z.B. Ansätze zum Ersatz abnormer, veränderter Gene wie abnormem p53 oder abnormem BRCA1 oder BRCA2, GDEPT-Ansätze (gene-directed enzyme pro-drug therapy) wie solche, die Cytosin-Deaminase, Thymidin-Kinase oder ein bakterielles Nitroreductase-Enzym verwenden, und Ansätze, die die Toleranz eines Patienten für Chemo- oder Bestrahlungstherapie erhöhen, wie Multi-Drug-Resistance-Therapie und

25 (ix) Immuntherapie-Ansätze, einschließlich z.B. ex-vivo and in-vivo Ansätze zur Erhöhung der Immunogenität von Tumorzellen eines Patienten wie Transfektion mit Cytokinen, wie Interleukin 2, Interleukin 4 oder Granulozyten-Macrophagen-Kolonie-stimulierender-Faktor, Ansätze zur Verminderung der T-Zell-Anergie, Ansätze zur Verwendung transfektierter Immunzellen wie Cytokin-transfektierte dendritische Zellen, Ansätze zur

30

Verwendung Cytokin-transfektierte Tumorzellen und Ansätze zur
Verwendung anti-idiotypischer Antikörper.

Die Arzneimittel aus Tabelle 1 können vorzugsweise, jedoch nicht
ausschließlich mit den Verbindungen der Formel 1 kombiniert werden.

5

10

15

20

25

30

Tabelle 1		
Alkylierende Wirkstoffe	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa chloroambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Mechloroethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
Platin-Wirkstoffe	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetaboliten	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexat	Tomudex Trimetrexat Deoxycoformycin Fludarabine Pentostatin Raltitrexed Hydroxyurea Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho)
Topoisomerase- Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-ethyl-10- hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecan mesylate (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik)

	Rebeccamycin Analog (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
5	Antitumor- Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubicin Mitoxantron (Novantron)
10		Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
15	Antimitotische Wirkstoffe	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilone B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunine (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone)
20		SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
25		
30	Aromatase- Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan
	Thymidylate- Synthase- Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG) Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)

5	DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotop Lösungen) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafofosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
	Farnesyl-Transferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) Lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
10	Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar dicitrate (Vertex)
	Histonacetyl-Transferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
15	Metalloproteinase-Inhibitoren, Ribonucleosid-Reductase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
	TNF-alpha Agonisten/Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
20	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
	Retinolsäure-Rezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
25	Immunomodulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenocarcinoma Vakzin (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax Vakzine (CTL Immuno) Melanoma Vakzine (CTL Immuno)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Cancer Vakzin (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
30			

	p21-RAS Vakzin (GemVax)	
5	hormonale und antihormonale Wirkstoffe	Östrogene Conjugierte Östrogene Ethynylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteron Caproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason
10		Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyoestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
15	Photodynamische Wirkstoffe	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics) Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
20	Tyrosinekinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)
25		Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
30	Verschiedene andere Wirkstoffe	SR-27897 (CCK-A Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesine (zyklisches AMP Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2 Inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2 Inhibitor, Phytopharm) BCX-1777 (PNP Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease Stimulanz, Alfacell) Galarubicin (RNA Synthese Inhibitor, Dong-A) Tirapazamine (reduzierendes Agenz, SRI International) N-Acetylcysteine (reduzierendes Agenz,

5

10

15

20

25

30

CapCell™ (CYP450 Stimulanz, Bavarian Nordic)	Zambon)
GCS-100 (gal3 Antagonist, GlycoGenesys)	R-Flurbiprofen (NF-kappaB Inhibitor, Encore)
G17DT immunogen (Gastrin Inhibitor, Aphton)	3CPA (NF-kappaB Inhibitor, Active Biotech)
Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	Seocalcitol (Aitamin D Rezeptor Agonist, Leo)
PI-88 (Heparanase Inhibitor, Progen)	131-I-TM-601 (DNA Antagonist, TransMolecular)
Tesmilifen (Histamine Antagonist, YM BioSciences)	Eflornithin (ODC Inhibitor, ILEX Oncology)
Histamine (Histamine H2 Rezeptor Agonist, Maxim)	Minodronic acid (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi)
Tiazofurin (IMPDH Inhibitor, Ribapharm)	Indisulam (p53 Stimulanz, Eisai)
Cilengitide (Integrin Antagonist, Merck KGaA)	Aplidin (PPT Inhibitor, PharmaMar)
SR-31747 (IL-1 Antagonist, Sanofi-Synthelabo)	Rituximab (CD20 Antikörper, Genentech)
CCI-779 (mTOR Kinase Inhibitor, Wyeth)	Gemtuzumab (CD33 Antikörper, Wyeth Ayerst)
Exisulind (PDE-V Inhibitor, Cell Pathways)	PG2 (Hämatopoese-Promoter, Pharmagenesis)
CP-461 (PDE-V Inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosan Mundspülung, Endo)
AG-2037 (GART Inhibitor, Pfizer)	Triacetyluridine (Uridine Prodrug, Wellstat)
WX-UK1 (Plasminogen Aktivator Inhibitor, Willex)	SN-4071 (Sarcoma Agenz, Signature BioScience)
PBI-1402 (PMN Stimulanz, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
Bortezomib (Proteasome-Inhibitor, Millennium)	PCK-3145 (Apoptosepromoter, Procyon)
SRL-172 (T-Zell Stimulanz, SR Pharma)	Doranidazole (Apoptosepromoter, Pola)
TLK-286 (Glutathione-S-Transferase Inhibitor, Telik)	CHS-828 (zytotoxisches Agenz, Leo)
PT-100 (Wachstumsfaktor-agonist, Point Therapeutics)	Trans-retininsäure (Differenziator, NIH)
Midostaurin (PKC Inhibitor, Novartis)	MX6 (Apoptosepromoter, MAXIA)
Bryostatin-1 (PKC-Stimulanz, GPC Biotech)	Apomine (apoptosis promoter, ILEX Oncology)
CDA-II (Apoptosepromoter, Everlife)	Urocidin (Apoptosepromoter, Bioniche)
SDX-101 (Apoptosepromoter, Salmedix)	Ro-31-7453 (Apoptosepromoter, La Roche)
Ceflatonin (Apoptosepromoter, ChemGenex)	Brostallicin (Apoptosepromoter, Pharmacia)

Auch ohne weitere Ausführungsformen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deshalb lediglich als beschreibende, keineswegs aber als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

Die folgenden Beispiele sollen somit die Erfindung erläutern, ohne sie zu begrenzen. Sofern nichts anderes angegeben ist, bedeuten Prozentangaben Gewichtsprozent. Alle Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben.

"Übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

Rf-Werte an Kieselgel; Massenspektrometrie: EI (Elektronenstoßionisation): M^+ , FAB (Fast Atom Bombardment): $(M+H)^+$, THF (Tetrahydrofuran), NMP (N-Methylpyrrolidon), DMSO (Dimethylsulfoxid), EE (Ethylacetat), MeOH (Methanol), DC (Dünnschichtchromatographie)

Die folgenden Substanzen wurden synthetisiert und charakterisiert. Die Herstellung und Charakterisierung der Substanzen ist jedoch auch auf anderen Wegen für den Fachmann durchführbar.

Beispiel 1: Beispielhafte Verbindungen der Formel I

Tabelle 2								
Nr.	Verbindung	Molekulargewicht	M+H	Ret [min]	Renin-selektivität IC ₅₀ s. Beispiel 6	Stabilität in Synovialflüssigkeit s. Beispiel 5	CatD-Assay IC ₅₀ -(M) s. Beispiel 3 (mol/l)	GAG-Assay IC ₅₀ -(M) s. Beispiel 4

5

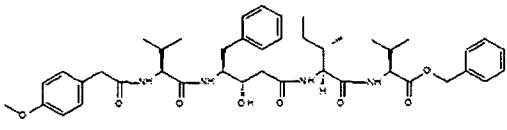
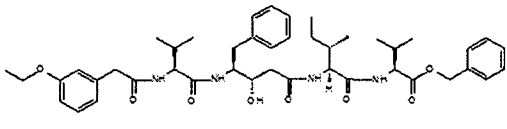
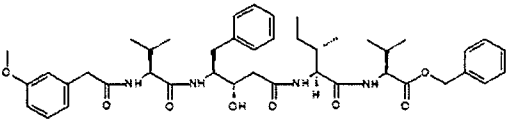
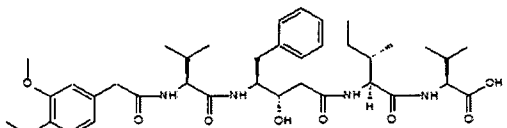
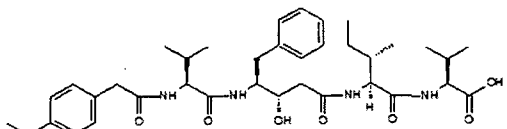
10

15

20

25

30

11	 (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butirylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester	759,0	760,0	2,62		9,00E-08	
12	 (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-[(S)-2-[2-(3-Ethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butirylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester	773,0	774,0	2,72		2,50E-08	
13	 (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[2-(3-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butirylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester	759,0	760,0	2,64		2,50E-08	
14	 (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-[(S)-2-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butirylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	698,9	699,9	2,08		1,50E-07	
15	 (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butirylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	668,8	669,8	2,18	>30 μ M	3,90E-08	

5

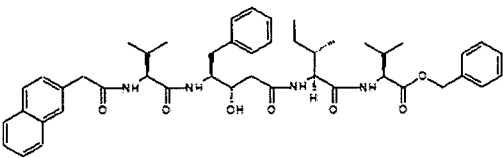
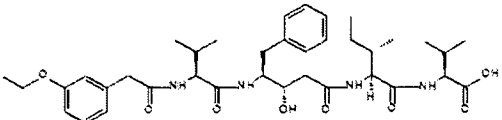
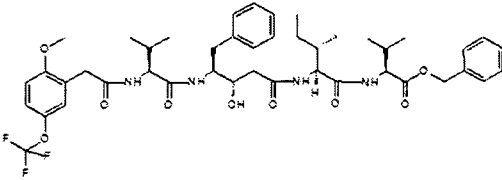
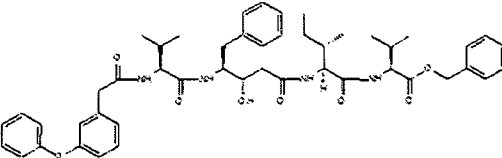
10

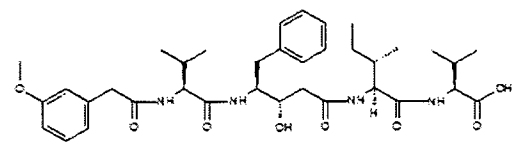
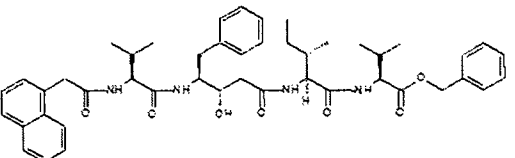
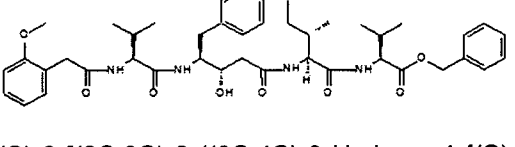
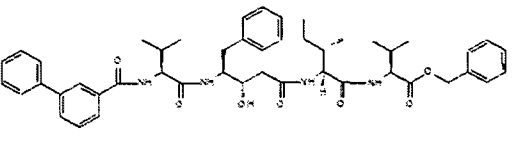
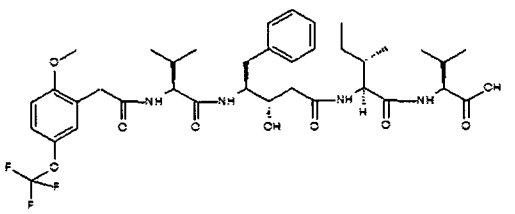
15

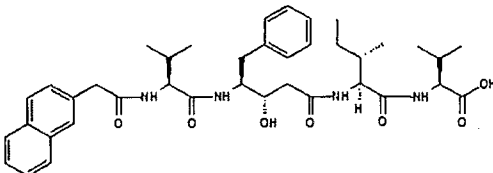
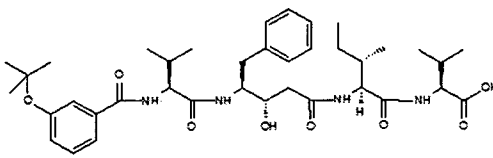
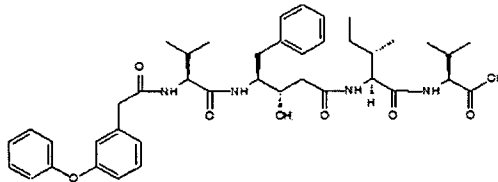
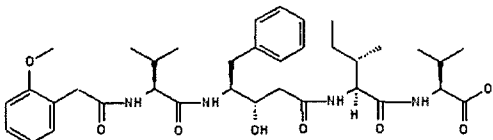
20

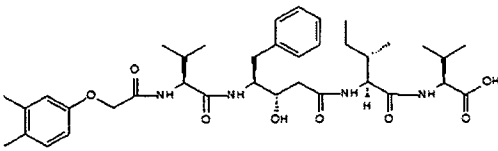
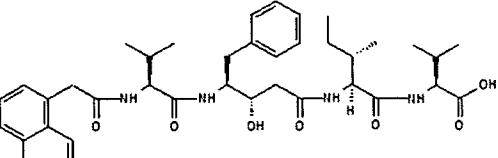
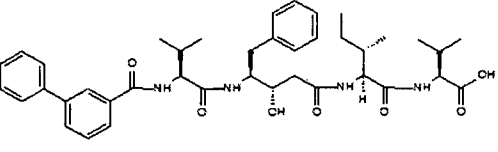
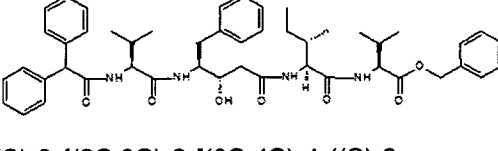
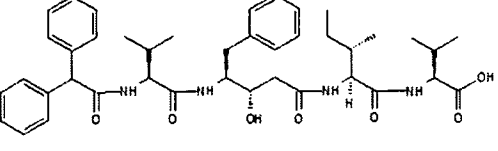
25

30

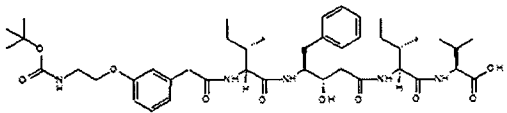
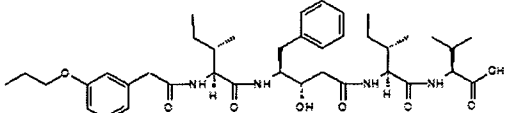
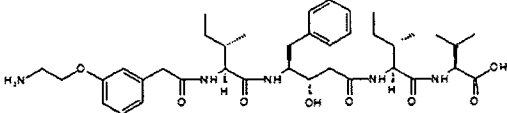
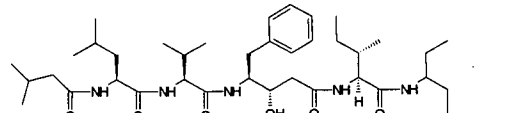
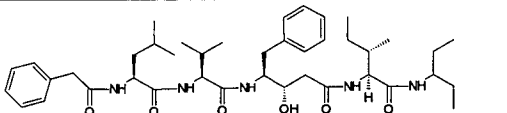
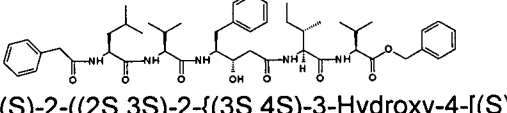
	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure						
16	 (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-2-yl-acetylamino)-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester	779,0	780,0	2,78			1,50E-07
17	 (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-[(S)-2-[2-(3-Ethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	682,9	683,9	2,28			1,55E-08
18	 (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[2-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester	842,9	843,9	2,82			3,40E-08
19	 (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[2-(3-phenoxy-phenyl)-acetylamino]-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester	821,0	822,0	2,86			4,00E-08

5	20	 (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(3-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	668,8	669,8	2,19	stabil	1,20E-08	4,79E-08
10	21	 (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-1-yl-acetylamino)-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure-benzlyester	779,0	780,0	2,78		1,20E-06	
15	22	 (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(2-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester	759,0	760,0	2,67		2,10E-07	
20	23	 (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-[(Biphenyl-3-carbonyl)-amino]-3-methyl-butrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester	791,0	792,0	2,87		1,20E-05	
30	24	 (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[(2-(2,4-difluorophenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure	752,8	753,8	2,41		1,10E-08	

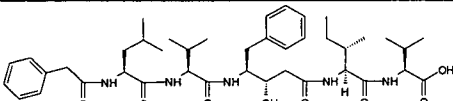
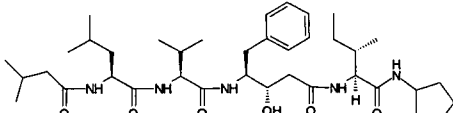
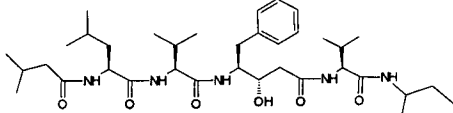
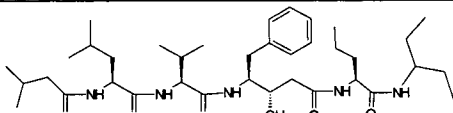
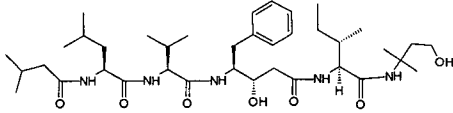
	2-[2-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-acetyl-amino]-3-methyl-butyl-amino-5-phenyl-pentanoyl-amino-3-methyl-pentanoyl-amino-3-methyl-buttersäure						
5	25		688,9	689,9	2,35		8,10E-09
10	26		696,9	697,9	2,41		1,20E-07
15	27		730,9	731,9	2,46		1,20E-08
20	28		668,8	669,8	2,21	>30µM	1,60E-07
25							
30							

5	29		682,9	683,9	2,42			1,00E-07	
10	30		688,9	689,9	2,36			8,50E-08	
15	31		700,9	701,9	2,47			1,60E-07	
20	32		805,0	806,0	2,87			3,20E-07	
30	33		714,9	715,9	2,44			1,60E-08	

5

39	 (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-{2-[3-(2-tert-Butoxycarbonylamino-ethoxy)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-1-(S)-oxo-pentylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure	812,0	813,0	2,4			3,90E-08	
40	 (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((2S,3S)-3-methyl-2-[2-(3-propoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure	710,9	711,9	2,46			1,70E-08	
41	 (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-{2-[3-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-1-(S)-oxo-pentylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure	711,9	712,9	1,7			4,80E-07	
42	 (2S,5S)-3-Hydroxy-4-((S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-(3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino)-butyrylamino)-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyle)-2-methyl-butyl]-amid	687,9	689,0	2,57			1,3E-09	
43	 (2S,5S)-3-Hydroxy-4-((S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-phenylacetylamino-pentanoylamino)-1-oxo-butylamino)-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyle)-2-methyl-butyl]-amid	721,98	723,0	2,57			3,5E-09	
44	 (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-phenylacetylamino-pentanoylamino)-butyrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure	842,08	843,1	2,76			2,1E-09	

30

		methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäurebenzylester						
5	45	 (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-phenylacetyl-amino-pentanoylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure	751,96	753,0	2,33		3,5E-10	
10	46	 (2S,5S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butrylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentansäure-((1S,2S)-1-cyclopentylcarbamoyl-2-methyl-butyl)-amid	685,94	686,9	2,5		1,8E-09	
15	47	 (3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butrylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propyl]-amid	673,93	674,9	2,46		6,5E-10	
20	48	 (3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butrylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-butyl]-amid	673,93	674,9	2,47		2,6E-10	
25	49	 (3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butrylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-amid	703,96	705,0	2,26		2,1E-10	
30								

Um möglichen Zweifeln vorzubeugen wird überall, wo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung die chemische Bezeichnung der Verbindung und die Abbildung der chemischen Struktur der Verbindung fälschlicherweise nicht übereinstimmen, die erfindungsgemäße Verbindung eindeutig durch die Abbildung der chemischen Struktur definiert.

Die Massensignale wurden bestimmt auf einer Agilent-Anlage 1200: Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, Puffer A 0,05% HCOOH/H₂O, Puffer B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% Puffer B; 2,8-3,3min 100% Puffer B 3,3-3,4min 100%-4% Puffer B

Die Retentionszeiten wurden bestimmt auf einer Merck-Hitachi LaChrom-Anlage: Chromolith Speed Rod RP18e-100-4.6 HPLC;5min 4ml 215nm; 4ml/min, 215nm, Puffer A 0.05% TFA/H₂O, Puffer B 0.04% TFA/ACN, 0.0-0.2 min 5% Puffer B; 0.2-5.0 min 5%-100% Puffer B; 5.0-5.5 min 99%-5% Puffer B

NMR-Daten

Tabelle 3		
Nr.	Verbindung	NMR-Daten
1	(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(3-phenyl-propionylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure-benzylester	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.16 (d, J=7.7, 1H), 7.77 (d, J=8.7, 1H), 7.70 (d, J=8.8, 1H), 7.60 (d, J=8.8, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 7.28 - 7.10 (m, 10H), 5.10 (s, 2H), 5.06 (d, J=5.3, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.11 - 0.98 (m, 1H), 0.90 - 0.82 (m, 6H), 0.81 - 0.70 (m, 12H).
2	(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(4-phenyl-butylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 8.17 (d, J=7.8, 1H), 7.75 (d, J=8.8, 1H), 7.71 (d, J=8.8, 1H), 7.60 (d, J=8.8, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 7H), 7.23 - 7.05 (m, 8H), 5.10 (s, 2H), 5.06 (d, J=5.4, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.08 (dd, J=8.8, 7.2, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.65 - 2.49 (m, 3H), 2.30 - 1.98 (m, 5H), 1.96 - 1.61 (m, 4H), 1.48 - 1.35 (m, 1H),

5

10

15

20

25

30

	3-methyl-buttersäure-benzylester	1.12 - 0.96 (m, 1H), 0.89 - 0.71 (m, 18H).
3	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[2-methyl-2-(naphthalen-2-yloxy)-propionylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzylester	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.15 (d, J=7.8, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 6H), 7.47 - 7.28 (m, 7H), 7.26 (d, J=2.4, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 6H), 5.13 (d, J=4.7, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 4H), 1.10 - 0.97 (m, 1H), 0.88 - 0.72 (m, 12H), 0.65 (d, J=6.7, 6H).
4	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(3-phenyl-propionylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 12.49 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.1, 1H), 7.79 (d, J=8.8, 1H), 7.71 (d, J=8.8, 1H), 7.64 (d, J=8.8, 1H), 7.29 - 7.10 (m, 10H), 5.09 (d, J=5.4, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 2.91 - 2.72 (m, 3H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 1H), 0.92 - 0.70 (m, 18H).
5	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(4-phenyl-butyrylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 12.48 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.2, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.7, 1H), 7.31 - 7.05 (m, 10H), 5.07 (s, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.66 - 2.50 (m, 3H), 2.30 - 2.09 (m, 4H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.64 (m, 4H), 1.51 - 1.37 (m, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 1H), 0.91 - 0.74 (m, 18H).
6	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[2-methyl-2-(naphthalen-2-yloxy)-propionylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.49 (s, 1H), 7.91 - 7.67 (m, 6H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.26 (d, J=2.4, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 7H), 5.17 (s, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.89 (d, J=8.3, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.49 - 1.32 (m, 4H), 1.09 - 1.00 (m, 1H), 0.89 - 0.75 (m, 12H), 0.65 (d, J=6.7, 6H).
7	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[2-(naphthalen-2-yloxy)-acetylamin]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.15 (d, J=7.7, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 4H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.15 (m, 12H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.05 (d, J=5.3, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.87 (t, J=6.6, 1H), 2.85 (dd, J=13.7, 5.4, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.09 - 0.97 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 6H), 0.81 - 0.72 (m, 12H).
8	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.51 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.8, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.28 - 7.11 (m, 5H), 5.08 (d, J=5.1, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.60 (dd, J=13.8, 8.8, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.81 (m, 5H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.34 (m, 3H), 1.12 - 0.96 (m, 1H), 0.90 - 0.70 (m, 30H).

5

10

15

20

25

30

15	(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.51 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 7H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 5.08 (d, J=5.6, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.13 (dd, J=14.3, 3.4, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.12 - 0.99 (m, 1H), 0.90 - 0.72 (m, 18H).
16	(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-2-yl-acetylamino)-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.19 (d, J=7.7, 1H), 8.09 (d, J=9.0, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 3H), 7.77 - 7.71 (m, 3H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 7.23 - 7.01 (m, 5H), 5.10 (s, 3H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.09 - 0.95 (m, 1H), 0.88 - 0.70 (m, 18H).
17	(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-[2-(3-Ethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.54 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.8, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.75 (d, J=8.5, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 6H), 6.86 - 6.70 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.13 (d, J=13.9, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 3H), 1.12 - 0.99 (m, 1H), 0.90 - 0.74 (m, 18H).
19	(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-3-methyl-2-[2-(3-phenoxy-phenyl)-acetylamino]-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.19 (d, J=7.7, 1H), 8.01 (d, J=8.9, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.22 (m, 8H), 7.22 - 7.08 (m, 6H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 3H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.06 (d, J=5.4, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 3.97 - 3.81 (m, 2H), 3.54 (d, J=13.8, 1H), 3.39 (d, J=13.7, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.48 - 1.30 (m, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 1H), 0.90 - 0.80 (m, 6H), 0.80 - 0.70 (m, 12H).
20	(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(3-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.50 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.25 - 7.09 (m, 6H), 6.87 - 6.72 (m, 3H), 5.06 (d, J=5.4, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.39 (d, J=13.7, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.12 - 0.99 (m, 1H), 0.90 - 0.73 (m, 18H).
22	(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(2-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.19 (d, J=7.7, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.9, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 7.27 - 7.10 (m, 7H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 3H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.47 - 1.32 (m, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 6H), 0.81 - 0.72 (m, 12H).

5	24	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[2-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 13.09 - 12.05 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.27 - 7.10 (m, 7H), 7.01 (d, J=8.6, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 1.11 - 0.97 (m, 1H), 0.89 - 0.75 (m, 18H).
10	25	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-2-yl-acetylamino)-butylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.51 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.9, 1H), 7.94 (d, J=8.1, 1H), 7.90 - 7.71 (m, 6H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.24 - 7.01 (m, 5H), 5.09 (d, J=5.5, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.85 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.11 - 0.97 (m, 1H), 0.90 - 0.74 (m, 18H).
15	26	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-[(S)-2-(3-tert-Butoxy-benzoylamino)-3-methyl-butylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.48 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.7, 1H), 7.95 (d, J=8.0, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 5.11 (d, J=5.8, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.18 (t, J=8.6, 1H), 4.08 (dd, J=8.2, 5.9, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.11 - 1.03 (m, 1H), 0.90 - 0.75 (m, 18H).
20	27	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[2-(3-phenoxy-phenyl)-acetylamino]-butylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.46 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.9, 1H), 7.89 (d, J=8.3, 1H), 7.71 (d, J=8.7, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 6H), 7.03 (d, J=7.6, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 3H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.54 (d, J=13.8, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.12 - 0.99 (m, 1H), 0.91 - 0.68 (m, 18H).
25	28	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[2-(2-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.70 - 12.22 (m, 1H), 7.88 (d, J=8.2, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.8, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 7H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (h, J=6.8, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 1H), 0.90 - 0.71 (m, 18H).
30	29	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-[(S)-2-[2-(3,4-Dimethyl-phenoxy)-acetylamino]-3-methyl-butylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.47 (s, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.8, 1H), 7.65 (d, J=9.0, 1H), 7.21 (d, J=4.4, 4H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.3, 1H), 6.74 (d, J=2.7, 1H), 6.64 (dd, J=8.2, 2.7, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 4.31 - 4.18 (m, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m,

5

10

15

20

25

30

	methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.14 (d, J=19.8, 6H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 1H), 0.90 - 0.70 (m, 18H).
30	(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-1-yl-acetylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.47 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.21 (d, J=4.4, 4H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.99 - 3.83 (m, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.89 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 1H), 0.89 - 0.73 (m, 18H).
33	(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-Diphenylacetylamino-3-methyl-butyrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.45 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.9, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.9, 1H), 7.31 - 7.07 (m, 15H), 5.17 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 1H), 0.89 - 0.70 (m, 18H).
35	(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-((S)-2-hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-3-methyl-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure-benzlyester	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.16 (d, J=7.8, 1H), 7.91 (d, J=8.7, 1H), 7.75 (d, J=8.8, 1H), 7.67 (d, J=9.2, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 9H), 7.28 - 7.12 (m, 6H), 6.36 (d, J=4.7, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.07 (d, J=5.1, 1H), 4.90 (d, J=4.7, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.09 - 0.99 (m, 1H), 0.90 - 0.82 (m, 6H), 0.82 - 0.74 (m, 6H), 0.69 (dd, J=11.0, 6.7, 6H).
36	(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-methyl-1-(S)-2-[2-(3-ethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-oxo-pentylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.49 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.9, 1H), 7.88 (d, J=8.2, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 6H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 6.79 (d, J=7.5, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 3H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.39 - 1.24 (m, 4H), 1.14 - 0.94 (m, 2H), 0.92 - 0.66 (m, 18H).
37	(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-((S)-2-hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-3-methyl-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.48 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.4, 2H), 7.80 - 7.63 (m, 2H), 7.39 (d, J=7.5, 2H), 7.36 - 7.10 (m, 8H), 6.37 (s, 1H), 5.08 (d, J=5.3, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.88 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 1H), 1.13 - 0.99 (m, 1H), 0.92 - 0.77 (m, 12H), 0.73 - 0.64 (m, 6H).
38	(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-4-[(S)-2-(2,2-Diethyl-butyrylamino)-3-methyl-butyrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.45 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.8, 2H), 7.21 (d, J=4.4, 4H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.07 (t, J=8.1, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m,

5

10

15

20

25

30

	methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure	1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 7H), 1.13 - 1.00 (m, 1H), 0.92 - 0.70 (m, 18H), 0.70 - 0.59 (m, 9H).
39	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-[(S)-2-[2-[3-(2-tert-Butoxycarbonylamino-ethoxy)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-1-(S)-oxo-pentylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.51 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.0, 1H), 7.90 (d, J=8.3, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.27 - 7.09 (m, 6H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 6.86 - 6.70 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.28 (t, J=8.0, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.98 - 3.79 (m, 4H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 2H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 1.11 - 0.95 (m, 2H), 0.90 - 0.67 (m, 18H).
40	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(2S,3S)-3-methyl-2-[2-(3-propoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.47 (s, 1H), 8.03 - 7.86 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.8, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 6H), 6.86 - 6.72 (m, 3H), 5.04 (d, J=5.5, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 1.11 - 0.98 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 3H), 0.90 - 0.71 (m, 18H).
41	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-[(S)-2-[2-[3-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-1-(S)-oxo-pentylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.48 (s, 1H), 8.14 - 8.00 (m, 4H), 7.93 (d, J=8.2, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 4H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 4H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 2H), 0.91 - 0.66 (m, 18H).
42	(2S,5S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-(1-ethyl-propylcarbonyl)-2-methyl-butyl]-amid	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.70 - 8.68 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.2, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 3H), 7.27 - 7.09 (m, 5H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 4H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 5H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 1H), 0.94 - 0.65 (m, 30H).
43	(2S,5S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-phenylacetylamino-pentanoylamino]-1-oxo-butylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-(1-ethyl-propylcarbonyl)-2-methyl-butyl]-amid	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.26 (d, J=8.2, 1H), 7.73 (d, J=8.8, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 3H), 7.29 - 7.09 (m, 10H), 5.30 - 4.83 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.57 - 3.36 (m, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, J=6.8, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.23 (m, 7H), 1.13 - 1.00 (m, 1H), 0.88 - 0.65 (m, 24H).
44	(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-phenylacetylamino-pentanoylamino]-	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.24 (d, J=8.2, 1H), 8.15 (d, J=7.7, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.8, 1H), 7.40 - 7.09 (m, 15H), 5.10 (s, 3H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 2H),

5

10

15

20

25

	butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäurebenzylester	2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.60 (dd, J=13.8, 8.8, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.86 (h, J=6.8, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 3H), 1.10 - 0.94 (m, 1H), 0.91 - 0.67 (m, 24H).
45	(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-phenylacetyl-amino-pentanoylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 12.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 4H), 7.29 - 7.09 (m, 10H), 5.19 (s, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 3H), 1.10 - 1.03 (m, 1H), 0.91 - 0.75 (m, 18H), 0.73 (d, J=6.8, 6H).
46	(2S,5S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentansäure-((1S,2S)-1-cyclopentylcarbamoyl-2-methyl-butyl)-amid	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 7.96 (d, J=8.2, 1H), 7.85 (d, J=7.3, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 7.28 - 7.11 (m, 5H), 5.20 - 4.90 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 4H), 1.80 - 1.53 (m, 6H), 1.53 - 1.28 (m, 7H), 1.11 - 0.95 (m, 1H), 0.92 - 0.65 (m, 24H).
47	(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propyl]-amid	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 7.96 (d, J=8.1, 1H), 7.65 (d, J=8.7, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.28 - 7.09 (m, 5H), 5.05 (d, J=4.6, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 4.01 - 3.83 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.62 (dd, J=13.9, 8.8, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 5H), 1.64 - 1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.23 (m, 6H), 0.95 - 0.63 (m, 30H).
48	(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-butyl]-amid	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 7.97 (d, J=8.2, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.28 - 7.11 (m, 5H), 5.25 - 4.84 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 4H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.19 (m, 9H), 0.92 - 0.68 (m, 27H).
49	(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-amid	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 7.95 (d, J=8.2, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.28 - 7.11 (m, 5H), 5.06 (d, J=5.1, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.70 (m, 6H), 1.70 - 1.51 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.10 - 0.95 (m, 1H), 0.91 - 0.71 (m, 24H).

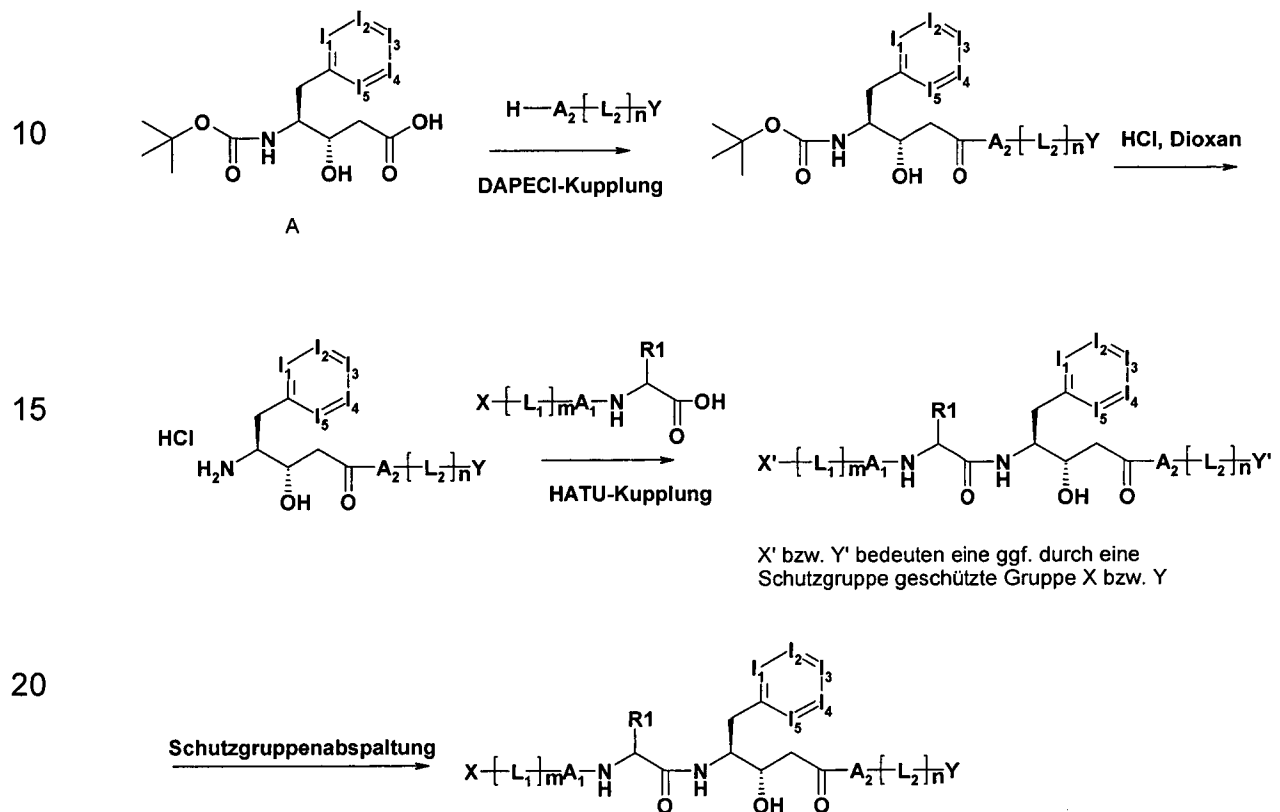
30

Beispiel 2: Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind z. B. nach dem Fachmann bekannten Methoden durch folgende Synthesesequenzen darstellbar. Die angegebenen Beispiele beschreiben die Synthese, schränken diese aber nicht auf die Beispiele ein.

5

Synthesesequenz:



Ausgehend von dem geschützten Hydroxystatinbaustein A erfolgt der Aufbau der neuen Peptidbindung mit entsprechenden Aminen, Aminosäurederivaten, Dipeptiden, Tripeptiden oder Tetrapeptiden (typischerweise am C-Terminus geschützt) mit Hilfe einer dem Fachmann bekannten Amid-Kupplungsmethode, wie zum Beispiel einer DAPECI-Kupplung.

30

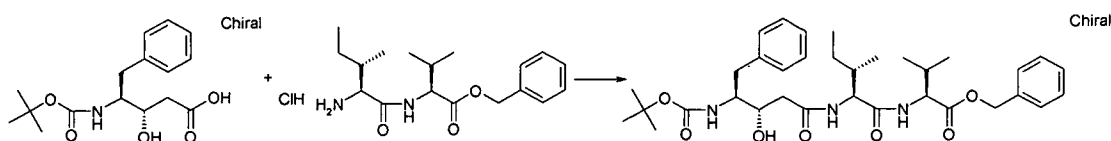
Im zweiten Schritt wird die BOC-Schutzgruppe unter geeigneten Bedingungen abgespalten (z.B. durch HCl/Dioxan oder TFA/DCM) und der

erhaltene Baustein mit einer entsprechenden Säure, Aminosäurederivaten, Dipeptiden, Tripeptiden oder Tetrapeptiden (typischerweise jeweils am N-Terminus geschützt) gekuppelt. Besonders bevorzugt sind bei diesem Schritt Kupplungsreagenzien, die geeignet sind eine Racemisierung zu unterdrücken wie z.B. HATU oder ähnliche Reagenzien. In weiteren Schritten kann sich die Abspaltung weiterer Schutzgruppen anschließen, z.B. die Hydrogenolyse von Z-Schutzgruppen oder von Benzylestern zur freien Säure in Gegenwart von Pd/C.

Analog zum oben beschriebenen Herstellungsverfahren können z.B. die folgenden Verbindungen hergestellt werden ohne die Anwendbarkeit auf diese Bausteine zu beschränken.

Beispiel 3: Herstellung von (A8): (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure

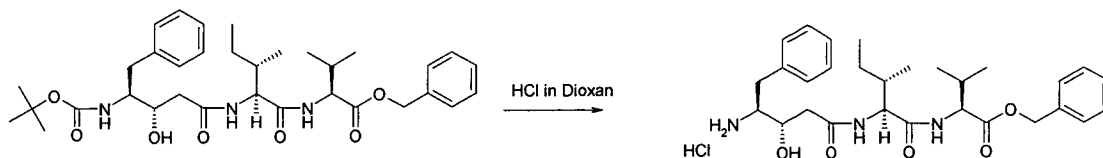
Schritt 1:



In einem Kolben wurden unter Eiskühlung 5,000g (3S,4S)-4-tert-Butoxycarbonylamino-3-hydroxy-5-phenyl-pentansäure, 6,364g (S)-2-((2S,3S)-2-Amino-3-methyl-pentanoyl-amino)-3-methyl-buttersäurebenzylester (als Hydrochlorid), 1,092g 1-Hydroxybenzotriazolhydrat, 3,664 ml 4-Methylmorpholin und 3,099g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) in ca 50 ml DMF gelöst und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und 15 Min gerührt.

Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, in DCM gelöst und mehrfach zuerst mit Hydrogencarbonatlösung, danach mit verdünnter Ameisensäurelösung und Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in DMF aufgenommen, die Lösung in einen Zitronensäurepuffer gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach zweifachem Umfällen und Trocknen erhielt man 7,380g (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-tert-Butoxycarbonylamino-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäurebenzylester als weißen Feststoff. (Ausbeute 74,6%, Gehalt >99%). MS-FAB ($M + H^+ - \text{BOC}$) = 512,7 R_f (Methode polar): 2,66 Min.

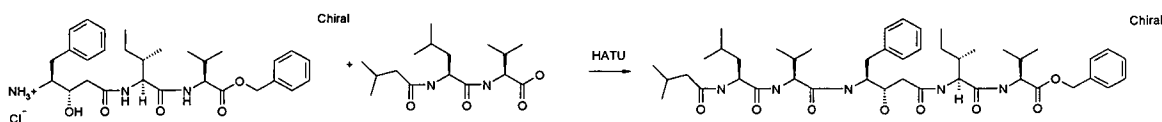
Schritt 2:



In einem Kolben wurden 7,380g (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-tert-Butoxycarbonylamino-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzylester in 15 ml HCl-Lösung in Dioxan (4 M) unter Eiskühlung gelöst und 5h bei RT gerührt. Überschüssige HCl wurde am Hausvakuum entfernt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Nacht lyophilisiert.

Um Dioxanreste zu entfernen, wurde der Rückstand mehrfach mit Heptan verrieben, abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 6,420g g (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-Amino-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzylester als weißen Feststoff. (Ausbeute 97%, Gehalt >99%). MS-FAB ($M+H^+$) = 512,3 R_f (Methode polar): 1,76 Min.

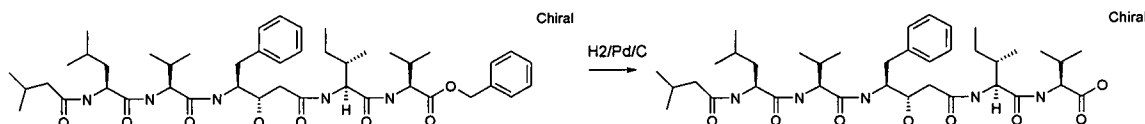
Schritt 3:



In einem Kolben wurden unter Eiskühlung 3,500g (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-
 4-Amino-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-
 methyl-buttersäure-benzylester (als Hydrochlorid), 2,199g (S)-3-Methyl-2-
 [(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-buttersäure und
 2,162ml Ethyldiisopropylamin in ca. 30 ml DMF gelöst, mit 2,659g HATU
 (C₁₀H₁₅N₆O*PF₆) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die gelbe
 Reaktionsmischung wurde auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung
 gegossen und 15 Min gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde
 abgesaugt, mit Wasser und mit verdünnter Ameisensäure verrieben, erneut
 abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wurde
 mit Methanol im Ultraschallbad behandelt und abgesaugt. Dieser Vorgang
 wurde noch zweimal wiederholt. Man erhielt 3,400g (S)-2-[(2S,3S)-2-
 ((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-
 butyrylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-
 methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäurebenzylester als weißen
 Feststoff. (Ausbeute 65%). MS-FAB (M + H⁺) = 809,0 R_f (Methode polar):
 2,71 Min.

Analog zu diesem Schritt können z.B. die Verbindungen Nr. 1-3, 7, 10-13,
 16, 18, 19, 21-23, 32, 34, 35 aus Tabelle 2 hergestellt werden (ohne die
 Methode auf diese Verbindungen einzuschränken).

Schritt 4:

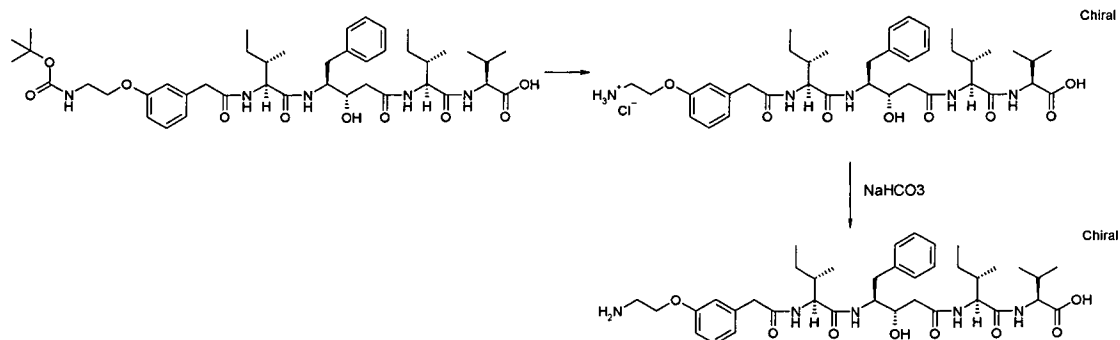


In einem geeigneten Gefäß wurden 3,400g (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-
 Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butyrylamino)-
 pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-

pentanoylamino]-3-methyl-buttersäurebenzylester in Gegenwart von 1,300g
 Pd/C (5%Pd, feucht) in 70 ml THF bei RT solange bei Normaldruck hydriert,
 bis das Edukt vollständig umgesetzt war (über Nacht). Das
 Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und THF verdünnt und abgesaugt, um
 5 den Katalysator zu entfernen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und
 zur vollständigen Entfernung des Wassers lyophilisiert. Der Rückstand
 wurde mit Heptan im Ultraschallbad behandelt, abgesaugt und getrocknet.
 Analoge Behandlungen erfolgten mit Dioxan und danach mit MTBE. Man
 erhielt 2,45g (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-{(S)-3-methyl-2-[(S)-4-
 10 methyl-2-(3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino}-5-phenyl-
 pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure als weißes
 Pulver (Ausbeute 82%). MS-FAB ($M + H^+$) = 718,9 R_f (Methode polar): 2,27
 Min.

15 Analog zu diesem Schritt können die Verbindungen Nr. 4-6, 8, 9, 14, 15, 17,
 20, 24-31, 33, 36-40 aus Tabelle 2 hergestellt werden.

20 **Beispiel 4: Herstellung von (A41): (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-
 {(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butyrylamino)-
 pentanoylamino]-butyrylamino}-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-
 pentanoylamino]-3-methyl-
 25 buttersäure**



- In einem Kolben wurden 300mg (S)-2-((2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-((S)-2-{2-[3-(2-tert-Butoxycarbonylamino-ethoxy)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-1-(S)-oxo-pentylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure mit 5ml HCl-Lösung in Dioxan (4 M) unter Eiskühlung gelöst und 5h bei RT gerührt. Überschüssige HCl wurde am Hausvakuum entfernt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Nacht lyophilisiert. Ausbeute des Hydrochlorids: quantitativ. Zur Herstellung der freien Base wurde ein kleiner Teil des Rückstands in DMF gelöst und diese Lösung auf 10%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt (S)-2-((2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-((S)-2-{2-[3-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-1-(S)-oxo-pentylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure als weißen Feststoff.
- MS-FAB ($M+H^+$) = 712,9 R_f (Methode polar): 1,70 Min.

Sind mehrere orthogonale Schutzgruppen vorhanden lässt sich die Reihenfolge der Schutzgruppenabspaltungen auch umkehren.

- Methode (HPLC-MS):
Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, Puffer A 0,05% HCOOH/H₂O, Puffer B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% Puffer B; 2,8-3,3min 100% Puffer B 3,3-3,4min 100%-4% Puffer B

25

Abkürzungen:

DCM = Dichlormethan

DMA = Dimethylacetamid

DMF = Dimethylformamid

- EE = Essigsäureethylester

MTBE = Methyl-*tert*-butylether

PE = Petrolether

RT = Raumtemperatur

TFA = Trifluoressigsäure

5 **Beispiel 4: In-vitro Fluoreszenz-Assay zur Identifizierung von Cathepsin D Inhibitoren**

Zur Identifizierung von Modulatoren der Cathepsin D Aktivität wurde ein kontinuierlicher enzymatischer Test mit einem synthetischen Peptid, das eine fluoreszierende Gruppe (MCA=(7-methoxycoumarin-4-yl)acetyl) trägt, die durch Energietransfer von einer Dnp (2,4 dinitrophenyl)-Gruppe am selben Molekül gequencht ist, in 384-well-nb-Mikrotiterplatten von Greiner durchgeführt. Die Spaltung des peptidischen Substrats durch Cathepsin D bewirkt einen Anstieg in der Fluoreszenzintensität. Zur Bestimmung der Wirksamkeit von Substanzen wurde der zeitabhängige Anstieg in der Fluoreszenzintensität in Gegenwart der Substanz mit der zeitabhängigen Fluoreszenzzunahme in Abwesenheit von Substanzen verglichen. Als Referenzsubstanz diente Pepstatin A (Sigma-Aldrich). Als Substrat wurde MCA-GKPILFFRLK(Dnp)d-R-NH₂ (Enzo Life Sciences, Lörrach) verwendet. Als Enzym wurde aus der humanen Leber isoliertes Cathepsin D (Sigma-Aldrich) in einer finalen Konzentration von 1.4 nM eingesetzt. Der Test wurde in 100 mM Natrium-Acetat-Puffer, 1.25 % (v/v) DMSO, 0.25 % (w/v) Chaps, pH 5.5 durchgeführt. Zu je 4 µl Cathepsin D-Lösung wurden je 2 µl Substanzlösung mit seriell verdünnter Substanzkonzentration zugegeben und 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Reaktion wurde gestartet durch Zugabe von 2 µl Substrat-Lösung (finale Konzentration 5 µM). Nach Durchführung einer Startpunkt-Fluoreszenzmessung (Anregungswellenlänge 340 nm/Emissionswellenlänge 450 nm) mit einem Envision Multilabel reader (Perkin Elmer) wurde die Reaktion 60 min bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurde die Menge des während der Reaktionszeit abgespaltenen Peptidfragments durch Bestimmung der Zunahme der

Fluoreszenzintensität bei 450 nm (Anregungswellenlänge 340 nm) gemessen.

- 5 Alle Verbindungen der Tabelle 2 aus Beispiel 1 wiesen einen IC_{50} -Wert kleiner als 100nM auf (siehe Tabelle 2, Beispiel 1, vorletzte Spalte).

Beispiel 5: Knorpel-Explant-Assay

- 10 Um den Effekt von potentiellen Cathepsin D Inhibitoren auf Knorpelabbau zu untersuchen wird ein pH-induziertes Modell basierend auf bovinen Explantaten verwendet. Dabei wird der pH-Wert des Mediums, in dem die Explantate kultiviert werden, dem pathophysiologischen pH-Wert eines arthrotischen Knies angepasst. Dieser pH-Wert liegt bei pH 5,5. In diesem
- 15 ex vivo Modell werden anschließend potentielle Cathepsin D Inhibitoren auf ihre Wirkung hinsichtlich einer Arretierung des Knorpelabbauprozesses untersucht. Wird der Knorpel zerstört, werden Glycosaminoglycane (GAGs) in den Zellkulturüberstand abgegeben. Die Menge der freigesetzten GAGs lässt sich quantitativ mit Hilfe des DMMB (Dimethylmethylenblau-
- 20 Hydrochlorid) bestimmen. Beim Nachweis sulfatierter GAGs mit Dimethylmethylenblau-Hydrochlorid macht man sich die Abnahme der Absorption bei 633 nm zu Nutze. Da auch bei sehr niedrigen GAG-Konzentrationen gearbeitet werden kann, fällt auch nach langer Inkubation von DMMB mit GAG kein Farbstoff/GAG-Komplex aus, wie das bei anderen
- 25 Messmethoden mitunter schon nach kurzer Zeit passiert. Zur Bestimmung der Konzentration wird eine Eichgerade mit Chondroitinsulfat mitgeführt. Anhand der GAG-Werte lässt sich ein IC_{50} -Wert errechnen, d.h. eine Konzentration bei der eine Substanz 50% ihrer Wirkung zeigt.

- 30 Lösungen:

Inkubationsmedium, pH 7,4:

DMEM ohne FBS, Zugabe von 1% Pen/Strep und 30 µg/ml Ascorbinsäure, das Medium wird nicht gelagert.

5 Inkubationsmedium, pH 5,5:

DMEM ohne FBS, der pH-Wert wird durch Zugabe von MES eingestellt und am pH-Meter kontrolliert, Zugabe von 1% Pen/Strep und 30 µg/ml Ascorbinsäure.

10 Lösungen für die GAG-Messung:DMMB-Färbelösung (V = 500 ml):

8 mg DMMB (Dimethylmethylenblau) in 2,5 ml Ethanol lösen + 1 g Natriumformiat + 1 ml Ameisensäure, mit bidest. Wasser ad 500 ml auffüllen

15

Inkubationsmedium: FBS (Medium ohne FBS)Chondroitinsulfat-Lösungen (Standardkurve)

Ansatz von Standardlösungen mit folgenden Konzentrationen: 50µg/ml; 25µg/ml; 12,5µg/ml; 6,25µg/ml; 3,125µg/ml; 1,56µg/ml; 0,78µg/ml sowie eine Leerkontrolle des Mediums. Der Ansatz der Standardlösung erfolgt in dem Medium, mit welchem auch der Versuch durchgeführt wurde.

20

1.) Durchführung: pH induzierter Knorpelabbau von bovinen Explantaten

25

Die bovinen Explantate werden zunächst präpariert. Die Induktion des Knorpelabbaus wird in 96 –Multiwellplatten durchgeführt. Dabei wird ein Explantat pro well kultiviert. Es erfolgt die Zugabe von je 200 µl DMEM (Inkubationsmedium pH 5,5) ohne FBS + 30 µg/ml Ascorbinsäure. Also Negativkontrolle werden Explantate (n= 4) bei pH 7,4 (ohne FBS) inkubiert.

30

Diese Kontrolle geht nicht in die Berechnung der Daten mit ein, sondern stellt sicher dass die pH-Wert Änderung den gewünschten Effekt auf die Freisetzung von GAG hat. An dieser Stelle erfolgt die Zugabe der zu

testenden Substanzen. Es findet keine Vorinkubation der Explantate statt. Die Explantate werden mit den entsprechenden Substanzen 3 Tage im Brutschrank bei 37°C und 7,5% CO₂ kultiviert.

5 2.) Inkubationsablauf

Um den Effekt von Cathepsin D Inhibitoren auf die Freisetzung von GAG (Glycosaminoglycan) zu untersuchen, werden die Substanzen in der gewünschten Konzentration eingesetzt und für 3 Tage kultiviert. Dabei werden die zu testenden Verbindungen in einem ersten Experiment in einer
10 Konzentration von 1 µM und 1% DMSO getestet. Substanzen die einen Effekt von >50% auf die Freisetzung von GAG haben (das entspricht <50% der Kontrolle im Assay Explorer), werden in einem nächsten Experiment bei 100 nM und 1% DMSO getestet. Substanzen, die unter diesen Bedingungen einen Effekt von >50% auf die Freisetzung von GAG haben
15 (das entspricht <50% der Kontrolle im Assay Explorer), werden in einer Konzentrations-Wirkungs-Beziehung getestet. Dabei werden die Verbindungen in den folgenden Konzentrationen untersucht: 30 µM, 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0.3 µM, 0.1 µM, 0.03 µM, 0.01 µM.

20 Als Positivkontrolle wird Pepstatin A mit einer Konzentration von 0,01 µM verwendet. Das Wirkungsfenster (assay window) ist definiert durch die Kontrolle (pH 5,5), definiert als 0% Effekt und die Kontrolle pH 5,5 + 0,01 µM Pepstatin A, definiert als 100% Effekt. Nach 3 Tagen Inkubation werden die Zellkulturüberstände gesammelt und bei -20°C gelagert oder direkt
25 vermessen. Dabei wird photometrisch die Menge an freigesetztem GAG gemessen.

Berichtet werden für Konzentrationen von 1 µM und 100 nM der Effekt (1 Wert) der jeweiligen Substanz in % bezogen auf die Positivkontrolle (pH 5,5 + 0,01 µM Pepstatin A) und die Negativkontrolle (pH 5,5). Der Wert stellt den
30 Mittelwert aus 4 Replikaten da. Bei der Ermittlung einer Konzentrations-

Wirkungs-Beziehung wird ein IC_{50} -Wert an die Datenbank berichtet (Assay Explorer).

4.) Messung

- 5 Die Zellkulturüberstände (200 µl) werden entweder direkt vermessen oder werden bei -20°C gelagert. Eine genaue Bestimmung der Konzentration (µg/ml GAG im Überstand) von GAG zu gewährleisten müssen sich die Messwerte im linearen Bereich der Standardkurve befinden. Um dies zu gewährleisten werden routinemäßig verschiedene Verdünnungen vorgelegt
- 10 (1/5, 1/10, 1/20, 1/40). Die Verdünnungen werden mit Medium hergestellt und automatisiert (Hamilton) in einer 384-Multiwellplatte vorgelegt (15 µl). Ebenfalls automatisiert (oder mit Mehrkanalpipette) werden 60 µl DMMB-Lösung zugegeben. Es erfolgt eine schnelle Farbreaktion die anschließend bei 633 nm mit einem Platten-Reader (z.B. Envision) gemessen wird.
- 15 Je nach vorhandener Probenmenge wird mindestens eine Doppelbestimmung durchgeführt.

- Die Daten werden vom MTP-Reader als csv oder xls-Files zur Verfügung gestellt und basierend auf diesem Format (xls) als Rohdaten gespeichert
- 20 bzw. zur Berechnung des prozentualen Effekts der jeweiligen Verbindung herangezogen.

5.) Qualitätskontrollen

- Als Kontrolle für die Induktion des pH-induzierten Knorpelabbaus werden 4
- 25 Explantate bei pH 7,4 inkubiert. Dies entspricht dem physiologischen pH-Wert des Knorpels und somit ist hier kein Effekt auf die Freisetzung von GAG zu erwarten. Diese GAG Werte (µg/ml Überstand) sind somit immer signifikant niedriger als die GAG-Werte einer Inkubation mit pH 5,5.
- Eine weitere Kontrolle, die sowohl der Überprüfung des Experimentes dient
- 30 aber auch wichtig für die Definition des Wirkungsfensters ist, ist die Pepstatin-Kontrolle (pH 5,5 + 0,01 µM Pepstatin A). Diese Substanz

blockiert unspezifisch die Aktivität der meisten Proteasen und legt somit den maximal möglichen Effekt einer Verbindung fest.

(1) Klompmakers, A. & Hendriks, T. (1986) Anal. Biochem. 153, 80-84, Spektrophotometrischer Nachweis für sulfatierte Glycosaminoglycane.

(2) Groves, P.J. et al. (1997) Anal. Biochem. 245, 247-248
Polyvinylalkohol-stabilisierte Bindung von sulfatierten GAGs an Dimethylmethylenblau.

6.) Ergebnisse

Zu einigen Verbindungen aus der Tabelle 2 in Beispiel 1 wurden mit diesem Assay IC₅₀-Werte ermittelt, diese sind in der Tabelle 2 in Beispiel 1 in der letzten Spalte aufgeführt.

Beispiel 6: Untersuchung anti-hyperalgetischer Wirkung im Tier

Zur Induktion einer Entzündungsreaktion wurde eine Carrageenan-Lösung (CAR, 1%, 50 µl) einseitig intraartikulär in ein Rattenkniegelenk injiziert. Die nichtinjizierte Seite wurde zu Kontrollzwecken herangezogen. Es wurden sechs Tiere pro Gruppe verwendet. Die Schwellung wurde mittels einer Mikrometerschraube bestimmt (medial-lateral am Kniegelenk) und die thermische Hyperalgesie mittels einer gerichteten Infrarotlichtquelle nach der Hargreaves-Methode (Hargreaves et al. 1988) an der Fußunterseite bestimmt. Da der Ort der Entzündung (Kniegelenk) von dem Ort der Messung (Pfotenunterseite) abweicht, spricht man hier von sekundärer thermischer Hyperalgesie, deren Mechanismen für die Auffindung wirksamer Analgetika von Bedeutung ist.

Versuchsbeschreibung Thermische Hyperalgesie (Hargreaves Test): Das Versuchstier wird in einer Plastikkammer auf eine Quarzglasscheibe gesetzt. Vor der Testung wird dem Versuchstier zunächst etwa 5 - 15 Minuten Zeit

gegeben, sich an die Umgebung zu gewöhnen. Sobald sich das Versuchstier nach der Erkundungsphase nicht mehr so oft bewegt (Ende der Explorationsphase), wird die Infrarotlichtquelle, deren Fokus in der Ebene des Glasbodens liegt, direkt unterhalb der zu stimulierenden Hinterpfote positioniert. Ein Versuchsdurchlauf wird nun durch Knopfdruck gestartet: Infrarotlicht führt zur Erhöhung der Hauttemperatur der Hinterpfote. Der Versuchablauf wird entweder bei Anheben der Hinterpfote durch das Versuchstier (als Ausdruck des Erreichens der Schmerzschwelle) oder bei Erreichen einer vorgegeben Höchsttemperatur durch automatisches Ausschalten der Infrarotlichtquelle beendet. Solange das Versuchstier still sitzt, wird Licht, das von der Pfote reflektiert wird, registriert. Ein Wegziehen der Pfote unterbricht diese Reflektion, woraufhin die Infrarotlichtquelle abgeschaltet und die Zeit von An- bis Abschalten registriert wird. Das Gerät ist so geeicht, dass die Infrarotlichtquelle in 10s die Hauttemperatur auf ca. 45 Grad Celsius erhöht (Hargreaves et al. 1988). Zur Testung wird ein von der Firma Ugo Basile zu diesem Zweck produziertes Gerät benutzt.

CAR wurde von Sigma-Aldrich bezogen. Die Applikation des spezifischen Cathepsin D-Inhibitors, der Verbindung Nr. 23 (aus Beispiel 1, Tabelle 2, (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Amino-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methylbutyrylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure) wurde 30 Minuten vor der CAR intraartikulär vorgenommen. Als Positivkontrolle wurde Triamcinolone (TAC) 10 µg/Gelenk und als Negativkontrolle wurde das Lösungsmittel (Vehikel) verwendet. Die Hyperalgesie wird als Differenz der Wegziehzeiten zwischen der entzündeten und der nicht-entzündeten Pfote angegeben.

Ergebnis: TAC war in der Lage, die CAR-induzierte Schwellung zu reduzieren, nicht aber der spezifische Cathepsin D-Inhibitor. Im Gegensatz dazu konnte der spezifische Cathepsin D-Inhibitor das Ausmaß der thermischen Hyperalgesie dosisabhängig reduzieren (siehe Abbildung 2)

Beurteilung: Es konnte gezeigt werden, dass die Verbindung Nr. 23 eine anti-hyperalgetische Wirkung ausübt. Dies kann postuliert werden, da die Verbindung Nr. 23 keinen Einfluss auf die entzündliche Schwellung und damit auf den Auslöser der Hyperalgesie zeigte. Es kann damit
5 angenommen werden, dass die Verbindung Nr. 23 beim Menschen eine Schmerz reduzierende Wirkung entfaltet.

10 **Beispiel 7: Stabilität der erfindungsgemäßen Verbindungen in boviner Synovialflüssigkeit**

1.) Gewinnung von boviner Synovialflüssigkeit

Bei der Präparation von bovinen Explantaten (für die Diffusionskammer oder andere Assays) werden entweder Rinderhufe (metacarpale Gelenke) oder
15 Rinderknie verwendet. Die Synovialflüssigkeit lässt sich aus beiden Gelenken gewinnen. Dazu wird bei der Öffnung des Gelenkes die Synovialflüssigkeit mit einer 10 ml Spritze und einer Kanüle vorsichtig aus dem Gelenk entfernt und in bereit gestellte 2 ml Eppendorfgefäße gefüllt. Die Eppendorfgefäße sind je nach Tier beschriftet (Rinderpass liegt vor). Dabei
20 ist darauf zu achten, dass bei der Präparation der Gelenke kein Blut in den Gelenkspalt eindringt. Ist dies der Fall, verfärbt sich die Synovialflüssigkeit rötlich und muss somit verworfen werden. Die Synovialflüssigkeit ist grundsätzlich hochviskos und klar bis gelblich gefärbt. Die Entnahme zusammen mit einer makroskopischen Analyse der Synovialflüssigkeit wird
25 dokumentiert.

2.) Ansatz der Stabilitätsprüfung von Substanzen in SF

Um die Stabilität einzelner Verbindungen zu überprüfen wird ein Pool aus 4 verschiedenen bovinen Synovialflüssigkeiten gemischt. Dazu werden ca. 1
30 ml je SF verwendet. Das Gemisch wird direkt in einem 5 ml Glasgefäß angesetzt. Die SFs werden gründlich aber vorsichtig gemischt. Dabei sollten keine Luftblasen oder Schaum entstehen. Dazu wird ein Vortex-Gerät auf

niedrigster Stufe verwendet. Die zu testenden Verbindungen werden in einer Anfangskonzentration (sofern nicht anders angefordert) von 1 μ M getestet. Nach Zugabe der Substanz erfolgt eine erneute gründliche und vorsichtige Durchmischung des Ansatzes. Zur optischen Kontrolle werden alle SF-
5 Ansätze fotografiert und die Bilder im eLabBio-Ordner des entsprechenden Versuchs abgelegt. Abbildung 1 zeigt exemplarisch eine solche Fotodokumentation. Die Ansätze werden für 48 h bei 37°C und 7,5% CO₂ im Brutschrank inkubiert.

10 3.) Probenentnahme

Die Probenentnahme erfolgt nach den vorher abgestimmten Zeiten (sofern nicht anders angefordert, siehe unten). Dabei werden pro Zeitpunkt 200 μ l der SF aus dem Gemisch entnommen und direkt in ein 0,5 ml „Low-binding“ Eppendorf Gefäß überführt. „Low-binding“ Eppendorf Gefäße werden
15 verwendet um eine Wechselwirkung der Substanzen mit dem Kunststoff der Gefäße zu minimieren. In dem Eppendorfgefäß wurde bereits 200 μ l Acetonitril vorgelegt, so dass danach eine 1 + 1 Mischung der SF entsteht. Dies erleichtert die folgende Analytik, es kann jedoch direkt nach Zugabe der SF zum Ausfallen vom Protein kommen. Dies ist im Protokoll zu vermerken.
20 Direkt nach Zugabe der Substanz wird die 0 h Probe entnommen. Dies entspricht dem 100% Wert in der Stabilitätsberechnung. Idealerweise sollte sich hier die eingesetzte Konzentration wiederfinden. Die Proben können bei -20°C eingefroren werden.

- 25 • 0 h
 • 6 h
 • 24 h
 • 48 h

30 Als Negativkontrolle wird SF ohne Substanz verwendet. Als Positivkontrolle wird SF mit 1 μ M Substanz verwendet. Dies entspricht dem 0h Wert und somit 100% Stabilität.

Die Lagerung der Proben erfolgt in „low-Binding“ Eppendorf-Gefäßen bei -20°C. Anschließend werden die Proben quantitativ vermessen.

5 4.) Datenverarbeitung

Die gemessenen Konzentrationen (ng/ml) werden in einer Graphik (GraphPad Prism®) als zeitlicher Verlauf dargestellt. Dabei wird die prozentuale Stabilität der Substanz ermittelt. Als 100% Wert wird der Ausgangswert in SF zum Zeitpunkt 0 h verwendet. Die Daten werden unter
10 der jeweiligen Versuchsnummer in eLabBio gespeichert und in die MSR Datenbank (als Prozent Stabilität nach den entsprechenden Inkubationszeiten) berichtet.

5.) Ergebnisse

15 Alle gemessenen Verbindungen blieben stabil. (siehe Tabelle 2 in Beispiel 1).

20 **Beispiel 8: In-vitro Fluoreszenz-Assay zur Identifizierung von Renin inhibitorischer Aktivität**

Zur Identifizierung von Modulatoren der Renin Aktivität wurde ein kontinuierlicher enzymatischer Test mit einem synthetischen Peptid, das eine fluor7sierende Gruppe Edans (= (5-(aminoethyl)aminonaphthalene sulfonate) trägt, die durch Energietransfer von einer Dabcyl (4'-
25 dimethylaminoazo-benzene-4-carboxylate)-Gruppe am selben Molekül gequench ist, in 384-well-Mikrotiterplatten von Greiner durchgeführt. Die Spaltung des peptidischen Substrats durch Renin bewirkt einen Anstieg in der Fluoreszenzintensität. Zur Bestimmung der Wirksamkeit von Substanzen
30 wurde der zeitabhängige Anstieg in der Fluoreszenzintensität in Gegenwart der Substanz mit der zeitabhängigen Fluoreszenzzunahme in Abwesenheit von Substanzen verglichen. Als Referenzsubstanz diente Renin inhibitor 2

(Z-Arg-Arg-Pro-Phe-His-Sta-Ile-His N-Boc-Lys methyl ester Z) (Sigma-Aldrich). Als Substrat wurde Renin FRET Substrate I (DABCYL - g - Abu - Ile - His - Pro - Phe - His - Leu - Val - Ile - His - Thr - EDANS) (Anaspec, Fremont CA) verwendet. Als Enzym wurde rekombinantes humanes Renin (Proteos, Kalamazoo, MI) in einer finalen Konzentration von 10 nM eingesetzt. Der Test wurde in 50 mM Mops-Puffer, 1.5 % (v/v) DMSO, 0.1 % (w/v) Igepal®, pH 7.2, 0.5 % (w/v) BSA durchgeführt. Zu je 4 µl Renin-Lösung wurden je 2 µl Substanzlösung mit seriell verdünnter Substanzkonzentration zugegeben und 15 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Reaktion wurde gestartet durch Zugabe von 4 µl Substrat-Lösung (finale Konzentration 5 µM). Nach Durchführung einer Startpunkt-Fluoreszenzmessung (Anregungswellenlänge 340 nm/Emissionswellenlänge 495 nm) mit einem Envision Multilabel reader (Perkin Elmer) wurde die Reaktion 60 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde die Menge des während der Reaktionszeit abgespaltenen Peptidfragments durch Bestimmung der Zunahme der Fluoreszenzintensität bei 495 nm (Anregungswellenlänge 340 nm) gemessen.

Ergebnis: Alle gemessenen Verbindungen haben eine IC_{50} der Reninselektivität $>30\mu M$ (siehe Tabelle 2 in Beispiel 1)

Beispiel 9: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g einer Verbindung der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg einer Verbindung der Formel I.

Beispiel 10: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g einer Verbindung der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel 11: Salbe

Man mischt 500 mg einer Verbindung der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel 12: Ampullen

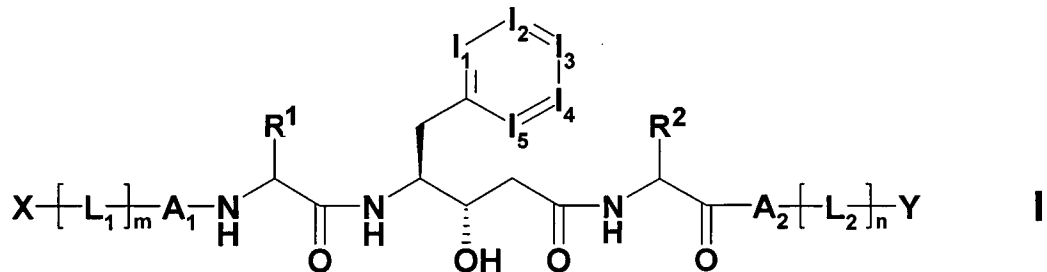
Eine Lösung von 1 kg einer Verbindung der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg einer Verbindung der Formel I.

25

30

Ansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



10 worin

I_1, I_2, I_3, I_4, I_5

T

unabhängig voneinander N oder CR',

ein unsubstituiertes oder ein-, zwei- drei- oder vierfach durch R substituiertes Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl, oder ein ein- oder zweikernigen gesättigten,

15 ungesättigten oder aromatischen Heterozyklus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch R, =S, =NR' und/oder =O substituiert sein kann,

R^1

Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, Cyclobutyl, tert-Butyl, Phenyl, Benzyl, 2-Oxetanyl, 3-Oxetanyl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Cyclopentyl, Pentyl, Methylsulfanylmethyl, Ethylsulfanylmethyl, 2-Methylsulfanylethyl, oder 1-Methylsulfanylethyl,

R^2

20 Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, Cyclobutyl, tert-Butyl, Phenyl, Benzyl, 2-Oxetanyl, 3-Oxetanyl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Cyclopentyl, Pentyl, Methylsulfanylmethyl, Ethylsulfanylmethyl, 2-Methylsulfanylethyl, oder 1-Methylsulfanylethyl,

30

	A ₁	eine Einfachbindung oder 1 bis 3 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, $-\text{CO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{SO}_2-$ oder $-\text{NRSO}_2-$,
5	A ₂	eine Einfachbindung oder 1 bis 3 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste,
10	L ₁	eine Einfachbindung, ein linearer oder verzweigter Alkyllinker mit 1-10 C-Atomen, worin 1-5 CH ₂ -Gruppen unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO ₂ , NR, $-(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{CRR}'-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NRCONR}'-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CONR}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Gruppen und/oder durch $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und/oder auch 1-20 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können oder $-\text{CRR}'-$,
	L ₂	eine Einfachbindung, $-\text{CRR}'-$, $-\text{NR}-$, $-\text{NRCR}'\text{R}-$ oder $-\text{NRCRR}'\text{CRR}'$,
15	X, Y	H, T, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch $=\text{S}$, $=\text{NR}$, $=\text{O}$, R, T, OR, NRR' , SOR , SO_2R , $\text{SO}_2\text{NRR}'$, CN, COOR, CONRR' , NRCOR' , $\text{NRCONR}'\text{R}''$, $\text{NRSO}_2\text{R}'$ und/oder NRCOR' substituiertes lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH ₂ -Gruppen unabhängig voneinander durch
20		O, S, SO, SO ₂ , NR, $-\text{OCO}-$, $-\text{NRCONR}'-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CONR}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Gruppen und/oder durch $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und/oder auch 1-20 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder
25		unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch $=\text{S}$, $=\text{NR}$, $=\text{O}$, R, T, OR, NRR' , SOR , SO_2R , $\text{SO}_2\text{NRR}'$, CN, COOR, CONRR' , NRCOR' , $\text{NRCONR}'\text{R}''$, $\text{NRSO}_2\text{R}'$ und/oder NRCOR' zyklisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH ₂ -Gruppen unabhängig
30		voneinander durch O, S, SO, SO ₂ , NR, $-\text{OCO}-$, $-\text{NRCONR}'-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CONR}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Gruppen und/oder durch $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen

- und/oder auch 1-11 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
- 5 R, R' unabhängig voneinander H, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch =S, =NR, =O, Hal, OH, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, und/oder NHCONH₂ substituiertes lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO₂A-,
- 10 -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- Gruppen und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-20 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch =S, =NR, =O, OH, NH₂, SO₂CH₃,
- 15 SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, und/oder NHCONH₂ substituiertes zyklisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO₂A-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃- und/oder durch -CH=CH-
- 20 Gruppen und/oder auch 1-11 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
- m 0 – 4,
- n 0 – 2, und
- 25 Hal F, Cl, Br oder I,
- ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 30 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
- R^1 iso-Propyl, 2-Butyl oder iso-Butyl,
- R^2 n-Propyl, iso-Propyl, 2-Butyl oder iso-Butyl,

- 5 A₁ eine Einfachbindung oder ein peptidartig verbundener Aminosäurerest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydro-furan-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin, O-Ethyl-Serin, -CO-, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- und -NRSO₂- und
- 10 A₂ eine Einfachbindung oder 1 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Glycin, Cyclopropylglycin, Cyclobutylglycin, Cyclopentylglycin, Cyclohexylglycin, 3-Oxetanylglycin, 3-Oxetanylglycin, Tetrahydrofuran-3-ylglycin, Tetrahydro-furan-2-ylglycin, Ethylsulfanylmethylglycin, 2-Methylsulfanylethylglycin, 1-Methylsulfanylethylglycin, Valin, Norvalin, Aminobuttersäure, Leucin, Isoleucin, Prolin, tert-Leucin, Norleucin, Methionin, Phenylalanin, Naphthylalanin, O-Methyl-Serin und O-Ethyl-Serin
- 15 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 20 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
- 25 R¹ iso-Propyl, 2-Butyl oder iso-Butyl,
 R² n-Propyl, iso-Propyl, 2-Butyl oder iso-Butyl,
 A₁ Leucin oder eine Einfachbindung und
 A₂ Valin
- 30 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin
- R^1 iso-Propyl mit einer S-Konfiguration des chiralen Zentrums, an das die iso-Propylgruppe gebunden ist,
- 5 R^2 n-Propyl, iso-Propyl oder 2-Butyl mit einer S-Konfiguration des chiralen Zentrums, an das die n-Propyl-, iso-Propyl- oder 2-Butylgruppe gebunden ist,
- A_1 S-Leucin oder eine Einfachbindung und
- A_2 S-Valin
- 10 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
5. Verbindungen nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin
- 15 n 0,
- Y OH, O-Benzyl, ein unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR, NRR' , SOR , SO_2R , SO_2NRR' , CN, COOR, CONRR', $NRCOR'$, $NRCONR'R''$, $NRSO_2R'$ und/oder $NRCOR'$
- 20 substituiertes lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder zyklisches Alkyl mit 3-10 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH_2 -Gruppen unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO_2 , NR, $-OCO-$, $-NRCONR'-$, $-NRCO-$, $-NRSO_2R'-$, $-COO-$, $-CONR-$, $-C\equiv C-$ Gruppen und/oder durch $-CH=CH-$ Gruppen
- 25 und/oder auch 1-20 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
- m 1,
- L_1 $-(C=O)-$,
- X ein unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch T, OR, NRR' , SOR , SO_2R , SO_2NRR' , CN, COOR, CONRR', $NRCOR'$, $NRCONR'R''$, $NRSO_2R'$ und/oder substituiertes lineares oder
- 30 verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder zyklisches Alkyl mit 3-

- 10 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO₂, NR, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO₂R'-, -COO-, -CONR-, -C≡C- Gruppen und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-20 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
- 5 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 10 6. Verbindungen nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin
- n 0,
- Y OH, O-Benzyl, ein unsubstituiertes oder einfach durch COOH, COOR oder OH substituiertes lineares oder verzweigtes Alkyl mit
- 15 1-10 C-Atomen oder zyklisches Alkyl mit 3-10 C-Atomen,
- m 1,
- L₁ -(C=O)-,
- X ein unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch T substituiertes lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder zyklisches
- 20 Alkyl mit 3-10 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O ersetzt sein können,
- ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 25 7. Verbindungen nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
- a) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(3-phenyl-propionylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-
- 30 pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure-benzlyester

- b) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(4-phenyl-butrylamino)-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 5 c) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[2-methyl-2-(naphthalen-2-yloxy)-propionylamino]-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- d) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(3-phenyl-propionylamino)-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure
- 10 e) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(4-phenyl-butrylamino)-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure
- f) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[2-methyl-2-(naphthalen-2-yloxy)-propionylamino]-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 15 g) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[2-(naphthalen-2-yloxy)-acetylaminol]-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 20 h) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butrylamino)-pentanoylamino]-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- i) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(R)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butrylamino)-pentanoylamino]-butrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 25 j) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-[(S)-2-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-acetylaminol]-3-methyl-butrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 30

- k) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 5 l) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-[2-(3-Ethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 10 m) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(3-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 15 n) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- o) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 20 p) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-2-yl-acetylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 25 q) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-[2-(3-Ethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- r) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 30 s) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-3-methyl-2-[2-(3-phenoxy-phenyl)-acetylamino]-butyrylamino)-5-phenyl-

- pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 5 t) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(3-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- u) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-1-yl-acetylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 10 v) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(2-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- 15 w) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-((S)-2-[(Biphenyl-3-carbonyl)-amino]-3-methyl-butyrylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzlyester
- x) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 20 y) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-2-yl-acetylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure
- z) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-4-[(S)-2-(3-tert-Butoxy-benzoylamino)-3-methyl-butyrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure
- 25 aa) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-3-methyl-2-[2-(3-phenoxy-phenyl)-acetylamino]-butyrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 30 bb) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-((S)-2-[2-(2-methoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino)-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure

- cc) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-[(S)-2-[2-(3,4-Dimethyl-phenoxy)-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 5 dd) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-(2-naphthalen-1-yl-acetylamino)-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- ee) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-[(S)-2-[(Biphenyl-3-carbonyl)-amino]-3-methyl-butyrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 10 ff) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-[(S)-2-Diphenylacetylamino-3-methyl-butyrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzylester
- gg) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-[(S)-2-Diphenylacetylamino-3-methyl-butyrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 15 hh) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-[(S)-2-[2-(3-Ethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-1-(S)-oxo-pentylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzylester
- 20 ii) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[(S)-2-hydroxy-2-phenyl-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure-benzylester
- jj) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-methyl-1-(S)-2-[2-(3-ethoxy-phenyl)-acetylamino]-3-oxo-pentylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 25 kk) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-2-[(S)-2-hydroxy-2-phenyl-acetylamino]-3-methyl-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 30 ll) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-[(S)-2-(2,2-Diethyl-butyrylamino)-3-methyl-butyrylamino]-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure

- mm) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-[(S)-2-[3-(2-tert-Butoxycarbonylamino-ethoxy)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-1-(S)-oxo-pentylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 5 nn) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(2S,3S)-3-methyl-2-[2-(3-propoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-5-phenyl-pentanoylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- oo) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-4-[(S)-2-[3-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-1-(S)-oxo-pentylamino)-3-hydroxy-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino]-3-methyl-buttersäure
- 10 pp) (2S,5S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-amid
- 15 qq) (2S,5S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-phenylacetylamino-pentanoylamino]-1-oxo-butylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-amid
- 20 rr) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-phenylacetylamino-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäurebenzylester
- ss) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-phenylacetylamino-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentanoylamino]-3-methyl-pentanoylamino)-3-methyl-buttersäure
- 25 tt) (2S,5S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-cyclopentylcarbamoyl-2-methyl-butyl]-amid
- 30 uu) (3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-butyrylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propyl]-amid

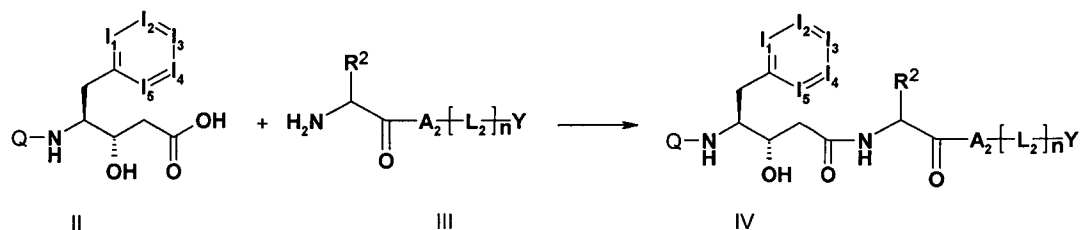
vv) (3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butylamino)-pentanoylamino]-butylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-butyl]-amid

ww) (3S,4S)-3-Hydroxy-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butylamino)-pentanoylamino]-butylamino]-5-phenyl-pentansäure-[(1S,2S)-1-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-amid

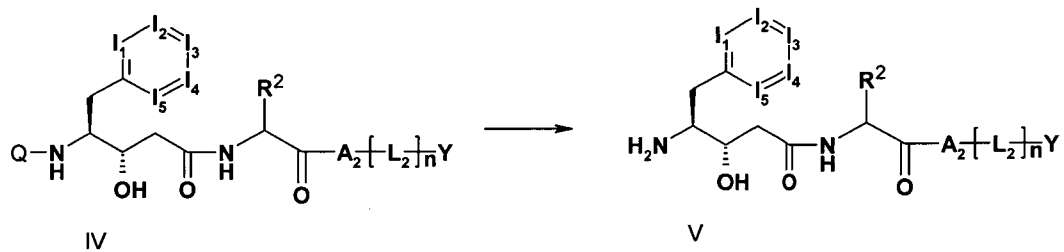
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man

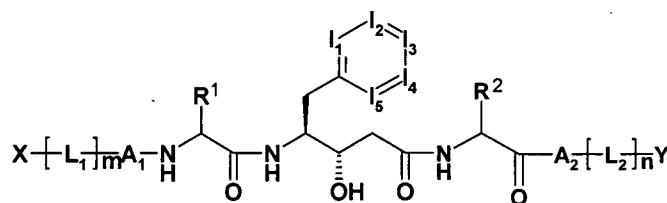
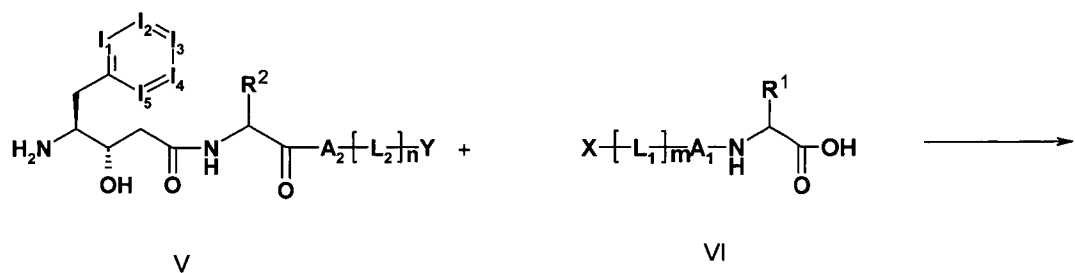
a) eine Verbindung der Formel II, worin I_1 , I_2 , I_3 , I_4 und I_5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Q eine Aminoschutzgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III, worin Y, L_2 , n, A_2 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, unter Ausbildung einer Peptidbindung zwischen der Carboxylgruppe der Verbindung der Formel II und der Aminogruppe der Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel IV umsetzt und in einem zweiten Schritt die Verbindung der Formel IV durch Abspaltung der Schutzgruppe Q zu einer Verbindung der Formel V umsetzt,



117



- b) und eine Verbindung der Formel VI, worin X, L₁, m, A₁ und R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und der Rest X gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschützt ist, mit einer Verbindung der Formel V, worin der Rest Y gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschützt ist, unter Ausbildung einer Peptidbindung zwischen der Carboxylgruppe der Verbindung der Formel VI und der Aminogruppe der Verbindung der Formel V und durch Abspaltung der gegebenenfalls an den Resten X und Y vorhandenen Schutzgruppen zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, worin I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, X, Y, L₁, L₂, R¹, R², A₁, A₂, m und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oder
- 10
- 15



- c) die Base einer Verbindung der Formel I durch Behandlung mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt oder
- 30

- d) eine Säure einer Verbindung der Formel I durch Behandlung mit einer Base in eines ihrer Salze überführt.
- 5 9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen als Cathepsin D Inhibitoren.
- 10 10. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 15 11. Pharmazeutische Zubereitung, nach Anspruch 10 enthaltend weitere Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 20 12. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen sowie wenigstens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 25 13. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zusammen mit einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 30 14. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines ihrer physiologisch

unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen.

5

15. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Arthrose, traumatische Knorpelverletzungen, Arthritis, Schmerz, Allodynie und Hyperalgesie.

10

16. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alzheimer Krankheit, Chorea Huntington, Mucopolidose, Krebs, insbesondere Brustkrebs, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartige Prostatahyperplasie, Osteosarkom, Rachitis, Hauterkrankungen wie beispielsweise Psoriasis, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten.

20

25

17. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis 12, zur intraartikulären Applikation bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von physiologischen und/oder pathophysiologischen Zuständen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend

30

aus Arthrose, traumatischen Knorpelverletzungen, Arthritis, Schmerz, Allodynie oder Hyperalgesie.

18. Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von
- 5 a) einer wirksamen Menge einer Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, Prodrugs und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und
- 10 b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/001879

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07K5/02
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/30072 A1 (US HEALTH [US]; MAJER PAVEL [US]; COLLINS JACK [US]; GULNIK SERGEI [US] 21 August 1997 (1997-08-21)	1,2,5,6, 8-14,16
Y	SEQ ID Nos: 7,27; Seite 24, Absatz 3.	3,4,7, 15,17
X	----- LORENA TABOADA ET AL: "Solid-Phase Synthesis of Novel Trimers Containing a Phenylstatine Core and Analysis by High-Resolution Magic Angle Spinning", JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 5, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 748-755, XP55078197, ISSN: 1520-4766, DOI: 10.1021/cc070001o Tabelle 1, Verbindungen 8,9,14,15 ----- -/--	1,2,5,6, 8-13,18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 September 2013

Date of mailing of the international search report

26/09/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

López García, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/001879

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 818 748 A (BENDER WOLFGANG [DE] ET AL) 4 April 1989 (1989-04-04)	1,2,5,6,8-14,18
Y	Verbindung 5 -----	3,4,7
X	DE 36 01 248 A1 (HOECHST AG [DE]) 23 July 1987 (1987-07-23)	1,2,5,6,8-14,18
Y	Verbindungen 57, 61, 73-76 -----	3,4,7
X	WO 86/04901 A1 (SANOFI SA [FR]; INST NAT SANTE RECH MED [FR]) 28 August 1986 (1986-08-28)	1,2,5,6,8-14,18
Y	Verbindung SR43683 (S. 66) -----	3,4,7
X	US 4 743 585 A (HUDSPETH JAMES P [US] ET AL) 10 May 1988 (1988-05-10)	1,2,5,6,8-14,18
Y	Beispiel 5 und 11 -----	3,4,7
X	WO 2006/050861 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; PETER) 18 May 2006 (2006-05-18)	1,2,5,6,8-14,16,18
Y	Verbindungen 13, 16, 72; S. 7, Z.9) -----	3,4,7
Y	US 3 971 736 A (WAGNER ARTHUR F ET AL) 27 July 1976 (1976-07-27) Sp. 4, Z, 30-56 -----	15,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/001879

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9730072	A1	21-08-1997	AU 726206 B2 02-11-2000
		AU 2136897 A 02-09-1997	
		CA 2246758 A1 21-08-1997	
		EP 0912600 A2 06-05-1999	
		JP H11508604 A 27-07-1999	
		US 5849691 A 15-12-1998	
		WO 9730072 A1 21-08-1997	
US 4818748	A	04-04-1989	AU 600704 B2 23-08-1990
		DE 3628650 A1 24-09-1987	
		DK 124787 A 13-09-1987	
		EP 0236874 A2 16-09-1987	
		IL 81833 A 29-03-1992	
		US 4818748 A 04-04-1989	
DE 3601248	A1	23-07-1987	DE 3601248 A1 23-07-1987
		DK 23687 A 18-07-1987	
		EP 0230242 A2 29-07-1987	
		IE 870130 L 17-07-1987	
		JP S62265263 A 18-11-1987	
		PT 84123 A 01-02-1987	
WO 8604901	A1	28-08-1986	AU 587426 B2 17-08-1989
		AU 5410086 A 04-09-1986	
		DK 89286 A 27-08-1986	
		EP 0214209 A1 18-03-1987	
		ES 8900018 A1 01-01-1989	
		GR 860532 A1 24-06-1986	
		NZ 215282 A 29-08-1989	
		PT 82077 A 01-03-1986	
		WO 8604901 A1 28-08-1986	
US 4743585	A	10-05-1988	AU 8336187 A 16-06-1988
		GR 871770 A1 17-03-1988	
		US 4743585 A 10-05-1988	
		WO 8803927 A2 02-06-1988	
WO 2006050861	A2	18-05-2006	US 2006160747 A1 20-07-2006
		WO 2006050861 A2 18-05-2006	
US 3971736	A	27-07-1976	DE 2601820 A1 22-07-1976
		FR 2298334 A1 20-08-1976	
		GB 1489326 A 19-10-1977	
		JP S5195062 A 20-08-1976	
		NL 7600165 A 23-07-1976	
		US 3971736 A 27-07-1976	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07K5/02
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97/30072 A1 (US HEALTH [US]; MAJER PAVEL [US]; COLLINS JACK [US]; GULNIK SERGEI [US] 21. August 1997 (1997-08-21)	1,2,5,6, 8-14,16
Y	SEQ ID Nos: 7,27; Seite 24, Absatz 3.	3,4,7, 15,17
X	----- LORENA TABOADA ET AL: "Solid-Phase Synthesis of Novel Trimers Containing a Phenylstatine Core and Analysis by High-Resolution Magic Angle Spinning", JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, Bd. 9, Nr. 5, 1. September 2007 (2007-09-01), Seiten 748-755, XP55078197, ISSN: 1520-4766, DOI: 10.1021/cc070001o Tabelle 1, Verbindungen 8,9,14,15 ----- -/-	1,2,5,6, 8-13,18



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. September 2013

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/09/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

López García, F

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 818 748 A (BENDER WOLFGANG [DE] ET AL) 4. April 1989 (1989-04-04)	1,2,5,6,8-14,18
Y	Verbindung 5	3,4,7

X	DE 36 01 248 A1 (HOECHST AG [DE]) 23. Juli 1987 (1987-07-23)	1,2,5,6,8-14,18
Y	Verbindungen 57, 61, 73-76	3,4,7

X	WO 86/04901 A1 (SANOFI SA [FR]; INST NAT SANTE RECH MED [FR]) 28. August 1986 (1986-08-28)	1,2,5,6,8-14,18
Y	Verbindung SR43683 (S. 66)	3,4,7

X	US 4 743 585 A (HUDSPETH JAMES P [US] ET AL) 10. Mai 1988 (1988-05-10)	1,2,5,6,8-14,18
Y	Beispiel 5 und 11	3,4,7

X	WO 2006/050861 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; PETER) 18. Mai 2006 (2006-05-18)	1,2,5,6,8-14,16,18
Y	Verbindungen 13, 16, 72; S. 7, Z.9)	3,4,7

Y	US 3 971 736 A (WAGNER ARTHUR F ET AL) 27. Juli 1976 (1976-07-27)	15,17
	Sp. 4, Z, 30-56	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/001879

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9730072	A1	21-08-1997	AU 726206 B2 02-11-2000
		AU 2136897 A 02-09-1997	
		CA 2246758 A1 21-08-1997	
		EP 0912600 A2 06-05-1999	
		JP H11508604 A 27-07-1999	
		US 5849691 A 15-12-1998	
		WO 9730072 A1 21-08-1997	
US 4818748	A	04-04-1989	AU 600704 B2 23-08-1990
		DE 3628650 A1 24-09-1987	
		DK 124787 A 13-09-1987	
		EP 0236874 A2 16-09-1987	
		IL 81833 A 29-03-1992	
		US 4818748 A 04-04-1989	
DE 3601248	A1	23-07-1987	DE 3601248 A1 23-07-1987
		DK 23687 A 18-07-1987	
		EP 0230242 A2 29-07-1987	
		IE 870130 L 17-07-1987	
		JP S62265263 A 18-11-1987	
		PT 84123 A 01-02-1987	
WO 8604901	A1	28-08-1986	AU 587426 B2 17-08-1989
		AU 5410086 A 04-09-1986	
		DK 89286 A 27-08-1986	
		EP 0214209 A1 18-03-1987	
		ES 8900018 A1 01-01-1989	
		GR 860532 A1 24-06-1986	
		NZ 215282 A 29-08-1989	
		PT 82077 A 01-03-1986	
		WO 8604901 A1 28-08-1986	
US 4743585	A	10-05-1988	AU 8336187 A 16-06-1988
		GR 871770 A1 17-03-1988	
		US 4743585 A 10-05-1988	
		WO 8803927 A2 02-06-1988	
WO 2006050861	A2	18-05-2006	US 2006160747 A1 20-07-2006
		WO 2006050861 A2 18-05-2006	
US 3971736	A	27-07-1976	DE 2601820 A1 22-07-1976
		FR 2298334 A1 20-08-1976	
		GB 1489326 A 19-10-1977	
		JP S5195062 A 20-08-1976	
		NL 7600165 A 23-07-1976	
		US 3971736 A 27-07-1976	