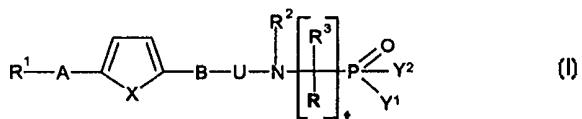


**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>C07F 9/38, A61K 31/66, C07F 9/40, 9/572</b>	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/04030</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Januar 2000 (27.01.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04740		
(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Juli 1999 (07.07.99)		
(30) Prioritätsdaten: 198 31 980.0 16. Juli 1998 (16.07.98) DE 199 21 680.0 12. Mai 1999 (12.05.99) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(71) Anmelder: HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).		
(72) Erfinder: SCHUDOK, Manfred; Eberlestrasse 28, D-65817 Eppstein (DE). SCHWAB, Wilfried; Schöne Aussicht 49, D-65193 Wiesbaden (DE). ZOLLER, Gerhard; Höhenstrasse 8, D-61137 Schöneck (DE). BARTNIK, Eckart; Karlsruher Strasse 8, D-65205 Wiesbaden-Delkenheim (DE). BüTTNER, Frank; Werder Strasse 10, D-67069 Ludwigshafen (DE). WEITHMANN, Klaus-Ulrich; Am Domherrenwald 18, D-65719 Hofheim (DE).		(Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> )

(54) Title: PHOSPHINOUS AND PHOSPHONIC ACID DERIVATIVES USED AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: PHOSPHIN- UND PHOSPHONSÄUREDERIVATE ALS ARZNEIMITTEL



## (57) Abstract

Compounds of formula (I) are suitable for the production of medicaments for the prophylaxis and therapy of diseases in the course of which enhanced matrix degrading enzyme activity is involved.

## (57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-abbauenden Enzymen beteiligt ist.

#### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

**Beschreibung****PHOSPHIN- UND PHOSPHONSÄUREDERIVATE ALS ARZNEIMITTEL**

- 5 Die Erfindung betrifft neue Sulfonylaminophosphin- und phosphonsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

In den Anmeldungen EP 0 606 046, WO 95/35276 und WO 96/27583 werden Arylsulfonaminohydroxamsäuren und deren Wirkung als Matrix-Metalloproteinase-10 Inhibitoren beschrieben. Spezielle Arylsulfonaminocarbonsäuren dienen als Zwischenprodukte zur Darstellung von Thrombin-Inhibitoren (EP 0 468 231) und Aldose-Reduktase-Inhibitoren (EP 0 305 947). In der Anmeldung EP 0 757 037 wird auch die Wirkung von Sulfonylaminocarbonsäure-Derivaten als Metalloproteinase-Inhibitoren beschrieben. Ferner hat sich die Arylsulfonylgruppe als eine effektive Schutzgruppe der 15 Aminofunktion von  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren bewährt (R. Roemmele, H. Rapoport, J. Org. Chem. 53 (1988) 2367-2371).

In dem Bestreben, wirksame Verbindungen zur Behandlung von Bindegewebs-erkrankungen zu finden, wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßigen Sulfonylaminophosphin- und phosphonsäurederivate starke Inhibitoren von 20 Metalloproteinasen sind. Dabei wird auf die Hemmung von Stromelysin (Matrix Metalloproteinase 3), der Neutrophilen Kollagenase (MMP-8) und der Aggrecanase besonderer Wert gelegt, da diese Enzyme beim Abbau der Proteoglykane, als wichtige Bestandteile des Knorpelgewebes, maßgeblich beteiligt sind (A. J. Fosang et al. J. Clin. Invest. 98 (1996) 2292-2299).

- 25 Der pathologische Verlust des Aggrecans, des Hauptproteoglykans des Knorpels, beinhaltet proteolytische Spaltungen in seiner interglobulären Domäne. Aminosäuresequenzanalysen von Proteoglykanmetaboliten, isoliert aus der Synovialflüssigkeit von Patienten, die an einer Gelenkschädigung, an Osteoarthrose oder an einer entzündlichen Gelenkerkrankung leiden, zeigten, daß eine proteolytische 30 Spaltung bevorzugt zwischen den Aminosäuren Glu<sup>373</sup> und Ala<sup>374</sup> in der interglobulären Domäne des humanen Aggrecans stattfindet (Lohmander et al. Arthritis Rheum. 36, (1993), 1214-1222). Die proteolytische Aktivität, die für diese Spaltung verantwortlich ist,

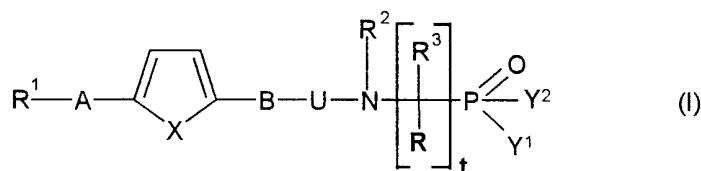
konnte bisher noch nicht identifiziert werden. Sie wird als „Aggrecanase“ bezeichnet und kann zur Familie der Metalloproteininasen gerechnet werden.

Der erstmalige Expressionsnachweis der MT1-MMP im humanen Knorpelgewebe

(Büttner et al. Arthritis Rheum. 40, 1997, 704-709), verbunden mit dem Nachweis, daß

- 5 die katalytische Domäne dieses Enzyms an der „Aggrecanase“-Schnittstelle in dem rekombinanten Aggrecan-Fusionsprotein rAgg1<sub>mut</sub> schneidet (Büttner et al. Biochem. J. 333, 1998, 159-165), führte zur Testung der hier beschriebenen starken Matrix Metalloproteinase-Inhibitoren bezüglich ihrer Wirkung gegenüber einer „Aggrecanase“-Aktivität. Dabei konnte mit verschiedenen Assay-Systemen gezeigt werden, daß die
- 10 Sulfonylaminophosphin- und phosphonsäurederivate auch starke Inhibitoren für die „Aggrecanase“-Aktivität darstellen.

Die Erfindung betrifft daher die Verbindung der Formel I



- 15 und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei R<sup>1</sup> für
  - 1. Phenyl,
  - 2. Phenyl, welches ein- oder zweifach substituiert ist durch
    - 2.1. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, gerade, cyclisch oder verzweigt,
    - 2.2. Hydroxy,
    - 2.3. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-C(O)-O-,
    - 2.4. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-,
    - 2.5. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-,
    - 2.6. Halogen,
  - 2.7. -CF<sub>3</sub>,
  - 2.8. -CN,
  - 2.9. -NO<sub>2</sub>,
  - 2.10. HO-C(O)-,
  - 2.11. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-C(O)-,
- 20
- 25

2.12. Methylendioxo,

2.13.  $R^4-(R^5)N-C(O)-$ ,

2.14.  $R^4-(R^5)N-$  oder

2.15 Heteroaromatens aus der Gruppe 3.1. bis 3.16,

5 3. einen Heteroaromatens aus der nachfolgenden Gruppe 3.1. bis 3.16, der unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert ist,

3.1. Pyrrol,

3.2. Pyrazol,

3.3. Imidazol,

10 3.4. Triazol,

3.5. Thiophen,

3.6. Thiazol,

3.7. Oxazol,

3.8. Isoxazol,

15 3.9. Pyridin,

3.10. Pyrimidin,

3.11. Pyrrolidin,

3.12. Indol,

3.13. Benzothiophen,

20 3.14. Benzimidazol,

3.15. Benzoxazol oder

3.16. Benzothiazol, oder

4.  $-O-(C_1-C_6)-Alkyl$ , steht,

$R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für

25 1. Wasserstoffatom,

2.  $(C_1-C_6)-Alkyl-$ ,

3.  $HO-C(O)-(C_1-C_6)-Alkyl-$ ,

4. Phenyl- $(CH_2)_n-$ , worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert oder durch  $-NH-C(O)-(C_1-C_3)-$

30 Alkyl substituiert ist und n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 darstellt, oder

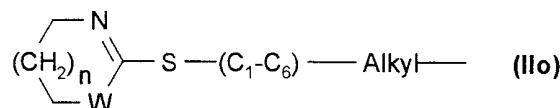
5. Picolyl stehen oder

6.  $R^4$  und  $R^5$  zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 4- bis

7-gliedrigen Ring bilden, worin gegebenenfalls eines der Kohlenstoffatome durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist oder zwei benachbarte C-Atome des 4- bis 7-gliedrigen Rings Teil eines Benzylrestes sind,

R und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für

- 5      1. Wasserstoffatom,
- 2. (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert ist, und/oder ein Wasserstoffatom des Alkylrestes durch -OH ersetzt ist,
- 3. (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkenyl-, worin Alkenyl gerade oder verzweigt ist,
- 4. R<sup>2</sup>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-,
- 10     5. R<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, wobei n die obengenannte Bedeutung hat,
- 6. R<sup>2</sup>-S(O)(=NH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-,
- 7. Rest der Formel IIo steht,

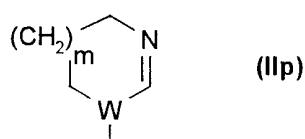


- worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 darstellt und W ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt,
- 15     8. Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, worin m die ganze Zahl Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist und/ oder ein Wasserstoffatom der -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Kette durch -OH ersetzt ist und Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist mit
  - 8.1    wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben,
  - 20    8.2    -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 darstellt,
  - 8.3    -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phenyl, worin Phenyl wie unter 8.2 definiert ist,
- 25     9. Heteroaryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, worin Heteroaryl wie unter 3.1. bis 3.16. definiert ist, m wie oben definiert ist und/oder ein Wasserstoffatom der -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Kette durch -OH ersetzt ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist mit
  - 9.1    wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben,
  - 9.2    -CH(O),
  - 30    9.3    -SO<sub>2</sub>-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder wie unter 8.2 oder 8.3 definiert ist,

- 9.4 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phenyl,
10. -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-P(O)(OH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, worin m wie oben definiert ist,
11. charakteristischer Rest einer Aminosäure oder
12. R<sup>6</sup>-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- steht, worin R<sup>6</sup> für
- 5      1. Wasserstoffatom ,
2. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, worin Alkyl gerade, verzweigt oder cyclisch ist,
3. Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert ist,
4. Heteroaryl, worin Heteroaryl wie unter 3.1. bis 3.16. definiert und/oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert oder durch -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-COOH substituiert ist,
- 10     5. -OH,
6. -OR<sup>2</sup>, worin R<sup>2</sup> die obengenannte Bedeutung hat,
7. -NR<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>) bedeutet, worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie oben definiert sind,
- 15     8. Heteroaryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-, worin Heteroaryl wie unter 3.1 bis 3.16. definiert und/oder wie unter 2.1. bis 2.15 beschrieben substituiert ist und m wie oben definiert ist,
9. R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>)N-NH-, worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie oben definiert sind,
10. HO-C(O)-CH(R<sup>3</sup>)-NH-, worin R<sup>3</sup> wie oben definiert ist,
- 20     13. -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), worin p eine ganze Zahl Null, 1, 2, 3 oder 4 darstellt, worin R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und für
1. Wasserstoffatom,
2. Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 ist,
- 25     3. R<sup>X</sup>-C(O)-, worin R<sup>X</sup> für
- 3.1 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-,
- 3.2 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl-,
- 3.3 Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 darstellt, oder
- 30     3.4 Heteroaryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, worin Heteroaryl wie unter 3.1.bis 3.16.

definiert und/oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 darstellt, steht,

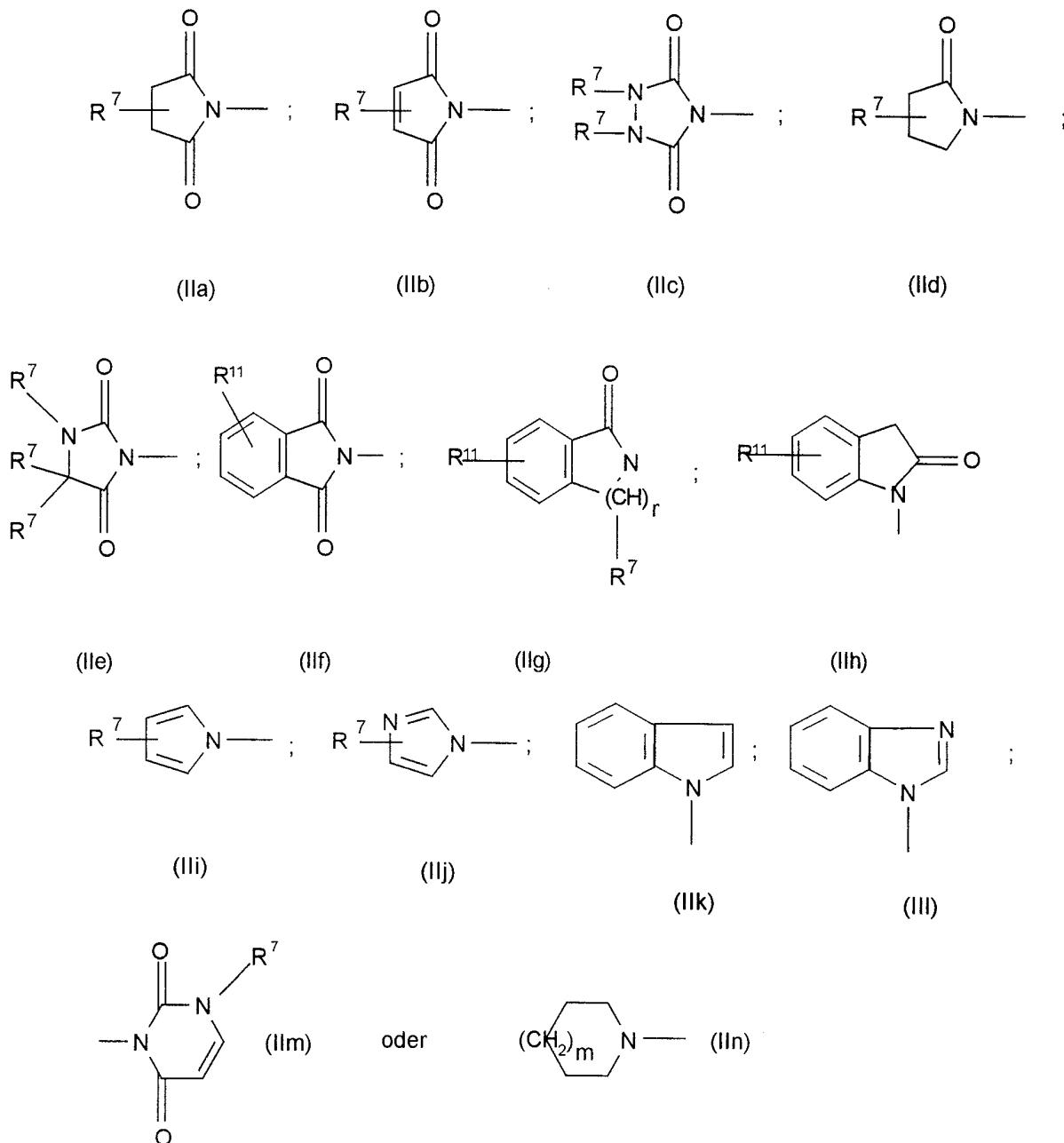
4.  $R^x-O-C(O)-$ , worin  $R^x$  wie oben genannt definiert ist,
5.  $R^x-CH(NH_2)-C(O)-$ , worin  $R^x$  wie oben genannt definiert ist,
6.  $R^8-N(R^7)-C(O)-$ , worin  $R^8$  für
  - 6.1 Wasserstoffatom
  - 6.2  $(C_1-C_6)$ -Alkyl-,
  - 6.3 Phenyl- $(CH_2)_m$ , worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1,2 oder 3 darstellt, oder
  - 6.4 Heteroaryl- $(CH_2)_m$ , worin Heteroaryl wie unter 3.1. bis 3.16. definiert und/oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 darstellt, steht und worin  $R^7$  Wasserstoffatom oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl- bedeutet oder worin  $R^7$  und  $R^8$  zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden und der Ring unsubstituiert ist oder ein Kohlenstoffatom im Ring durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist,
7.  $R^x-SO_2-$ , worin  $R^x$  wie oben genannt definiert ist,
8.  $R^x-NH-C(=NR^7)-$ , worin  $R^x$  und  $R^7$  wie oben genannt definiert sind oder für
  - 8.1  $(C_1-C_6)$ -Alkyl- $C(O)-$ ,
  - 8.2  $-NO_2$  oder
  - 8.3  $-SO_2-(CH_2)_q$ -Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und q die ganze Zahl Null, 1,2 oder 3 ist, stehen,
9.  $-SO_2-(CH_2)_q$ -Phenyl-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und q die ganze Zahl Null, 1,2 oder 3 ist, darstellen, oder
10. den Rest der Formel IIp steht,



worin m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet und W für ein Stickstoffatom steht, oder

$R^9$  und  $R^{10}$  zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring der Teilformel IIa bis IIh bilden,

5

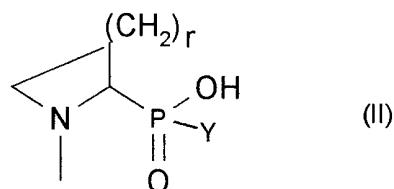


10

wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet,  $R^{11}$  einen Rest wie unter 2.1. bis 2.15 beschrieben bedeutet, und  $R^7$  und m die oben genannte Bedeutung haben,

14. -OH,  
 15. =O oder  
 16. ( $C_1-C_6$ )-Alkyl- steht, oder  
 ein  $-C(R)(R^3)-$  Rest für, -NH- oder  $-NR^2-$  steht, worin  $R^2$  wie oben definiert ist,  
 und  
 $t$  für eine ganze Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht, oder

$R^2$  und  $R^3$  bilden zusammen einen Ring mit exocyclischem Phosphin- oder Phosphonsäurerest der Teilformel II,



- worin  $r$  die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 darstellt und/oder eines der Kohlenstoffatome im Ring durch -O-, -S- oder  $-(R^7)N-$  ersetzt ist, worin  $R^7$  für  
 1. Wasserstoffatom,  
 2. ( $C_1-C_6$ )-Alkyl,  
 3. Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert ist,  
 4. Benzyl, worin Benzyl unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert ist, oder  
 5.  $R^2N-C(=NH)-$  steht, wobei  $R^2$  die obengenannte Bedeutung hat, und/oder die Kohlenstoffatome im Ring der Teilformel II ein- oder mehrfach durch ( $C_1-C_6$ )-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $(CH_2)_m-$  oder HO- substituiert sind,  
 $U$  für  $-SO_2-$  oder  $-CO-$  steht,  
 $Y^1$  und  $Y^2$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für  
 a) Wasserstoffatom,  
 b) -OH,  
 c)  $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist,  
 d)  $-(CH_2)_u$ -Phenyl, worin  $u$  Null oder 1 ist,  
 e)  $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist, oder  
 f)  $-O-(CH_2)_s$ -Phenyl, worin  $s$  Null oder 1 ist, steht,  
 $A$  für a) eine kovalente Bindung,

- b) -O-,
- c) -CH=CH- oder
- d) -C≡C- steht,

B für a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, worin m die obengenannte Bedeutung hat,  
 5 b) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, worin p eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, oder  
 c) -CH=CH- steht, und

X für -CH=CH-, Sauerstoffatom oder Schwefelatom steht.

Bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, wobei

- 10 R<sup>1</sup> für 1. Phenyl oder  
 2. Phenyl, welches einfach substituiert ist durch  
   2.1. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, worin Alkyl gerade, cyclisch oder verzweigt ist,  
   2.2. -OH,  
   2.3. -C(O)-OH,  
 15 2.4. -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
   2.5. Pyrrolidon,  
   2.6. Halogen oder  
   2.7. -CF<sub>3</sub> steht, oder  
   3. -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,     steht
- 20 R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoffatom oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-  
 stehen,
- R für Wasserstoffatom steht,
- R<sup>3</sup> für 1. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, worin Alkyl gerade, verzweigt oder cyclisch ist, und/oder  
 25 worin ein Wasserstoffatom des Alkylrestes durch -OH ersetzt ist,  
 2. R<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, worin R<sup>2</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- oder Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 bedeutet und n die ganze Zahl Null oder 1 ist,  
 3. -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie  
 unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und/oder ein  
 30 Wasserstoffatom der -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- Kette durch -OH ersetzt ist und m die ganze  
 Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 darstellt,  
 4. -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Heteroaryl, worin Heteroaryl die unter 3.3, 3.5, 3.6, 3.9 oder 3.11  
 genannte Bedeutung hat und/oder wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben

substituiert ist und/oder ein Wasserstoffatom der  $-(CH_2)_m$ -Kette durch -OH ersetzt ist und m die ganze Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

- 5. charakteristischer Rest einer Aminosäure oder
- 6.  $-(CH_2)_p-N(R^9)(R^{10})$ , worin p eine ganze Zahl Null, 1 oder 2 darstellt,  
worin R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoffatom oder  $-SO_2-(CH_2)_q$ -Phenyl-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und q die ganze Zahl Null, 1,2 oder 3 ist, darstellen, steht oder
- 7.  $R^6-C(O)-$  steht, worin R<sup>6</sup> für

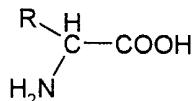
- 10 7.1. -OH,
- 7.2.  $R^2O-$ , worin R<sup>2</sup> wie oben definiert ist, oder
- 7.3.  $R^4-(R^5)N-$  steht, worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie oben definiert sind,
- 8. Wasserstoffatom,
- 9. -OH,
- 15 10. =O oder
- 11. ( $C_1-C_6$ )-Alkyl- steht, oder  
ein  $-C(R)(R^3)$ - Rest für, -NH- oder  $-NR^2-$  steht, worin R<sup>2</sup> wie oben definiert ist, und  
t für eine ganze Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht,

- 20 U für  $-SO_2-$  steht,
- Y<sup>1</sup> für -OH steht,
- Y<sup>2</sup> für a)  $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist,  
b) -OH oder  
c)  $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist, steht,
- 25 A für eine kovalente Bindung oder -O- steht,
- B für eine kovalente Bindung oder  $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht und
- X für  $-CH=CH-$  steht.

Besonders bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, wobei

- 30 R<sup>1</sup> für 1. Phenyl steht, welches einfach durch Halogen substituiert ist,
- R<sup>2</sup> für Wasserstoffatom steht,
- R für Wasserstoffatom steht,

- R<sup>3</sup> für 1. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-,  
2. -Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -CF<sub>3</sub> oder -COOH substituiert ist,  
3. Wasserstoffatom,  
5 4. -OH oder  
5. -NH-SO<sub>2</sub>-Phenyl-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist, steht,  
t für eine ganze Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht,
- U für -SO<sub>2</sub>- steht,
- 10 Y<sup>1</sup> und Y<sup>2</sup> für -OH oder -O-CH<sub>3</sub> steht,  
A für eine kovalente Bindung steht,  
B für eine kovalente Bindung oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>- steht, worin o 1, 2 oder 3 bedeutet und  
X für -CH=CH- steht.
- 15 Insbesondere bevorzugt sind die Verbindungen ( R )-[1-(4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonyl-amino)-2-methylpropyl]-phosphonsäure, [3-(4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonylamino)-1-hydroxy-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-propyl]-phosphonsäuredimethylester oder [1-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-3-methyl-butyl]-phosphonsäure.
- 20 Mit dem Begriff "R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden und/oder eines der Kohlenstoffatome durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist" werden Reste verstanden, die sich beispielsweise von Azetidin, Pyrrol, Pyrrolin, Pyridin, Azepin, Piperidin, Oxazol, Isoxazol, Imidazol, Indolin, Pyrazol, Thiazol, Isothiazol, Diazepin, Thiomorpholin, Pyrimidin oder Pyrazin ableiten. Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden. Unter dem Begriff "Alkyl" oder "Alkenyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffketten geradkettig oder verzweigt sind. Cyclische Alkylerreste sind beispielsweise 3- bis 6-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Ferner können die Alkenylreste auch mehrere Doppelbindungen enthalten.
- 25 30 Die allgemeine Strukturformel von  $\alpha$ -Aminosäuren ist wie folgt:

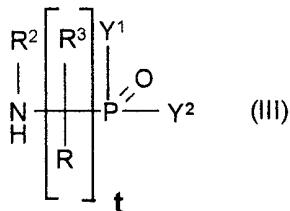


Die  $\alpha$ -Aminosäuren unterscheiden sich untereinander durch den Rest R, der im Rahmen der vorliegenden Anmeldung als "charakteristischer Rest" einer Aminosäure bezeichnet wird.

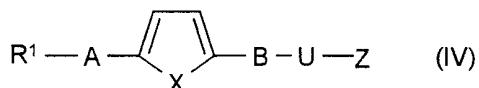
- 5 Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen. Die als Ausgangsstoffe für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendeten Aminophosphin- und -phosphonsäuren sind, wenn nicht im Einzelfall käuflich erhältlich, nach bekannten Methoden synthetisierbar (R. S. Rogers, M. K. Stern, *Synlett* **1992**, 708; P. P.  
10 Giannousis, P. A. Bartlett, *J. Med. Chem.* **30**, 1603 (1987); J. P. Genet, M. Uziel, A. M. Touzin, S. Roland, S. Thorimbert, S. Tanier, *Tetrahedron Lett.* **33**, 77 (1992); E. K. Baylis, C. D. Campbell, J. G. Dingwall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 2845).

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I  
15 und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

- a) eine Aminophosphin- oder phosphonsäure der Formel III,



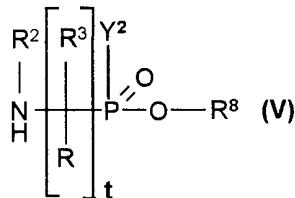
20 worin  $\text{R}^2$ ,  $\text{Y}^1$ ,  $\text{Y}^2$ ,  $\text{R}$  und  $\text{R}^3$  wie in Formel I definiert sind, mit einem Sulfonsäure- oder Carboxylderivat der Formel IV,



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{U}$  und  $\text{B}$  wie in Formel I definiert sind und  $\text{Z}$  ein Halogenatom, Imidazolyl oder  $-\text{OR}^8$  bedeutet, worin  $\text{R}^8$  Wasserstoffatom, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, gegebenenfalls substituiert darstellt,  
25

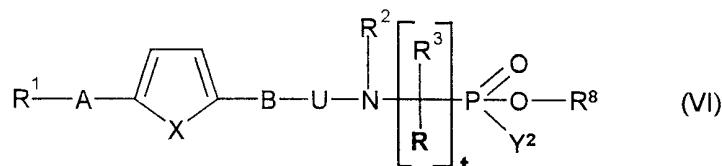
in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

- b) einen Aminophosphin- oder phosphonsäureester der Formel V,



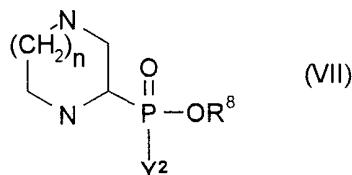
worin  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{t}$ ,  $\text{Y}^2$  und  $\text{R}^8$  die obengenannte Bedeutung haben,

- 5 mit einem Sulfonsäure- oder Carbonylderivat der Formel IV zu einer Verbindung der Formel VI



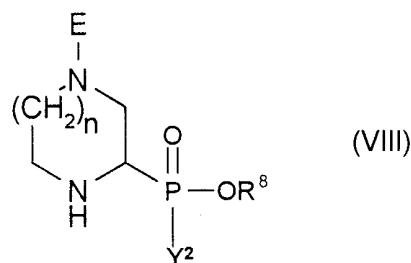
umsetzt, und die Verbindung der Formel VI unter Abspaltung des Restes  $\text{R}^8$ , bevorzugt in Gegenwart einer Base oder Säure in eine Verbindung der Formel I umwandelt, oder

- 10 c) die Verbindung der Formel VII,

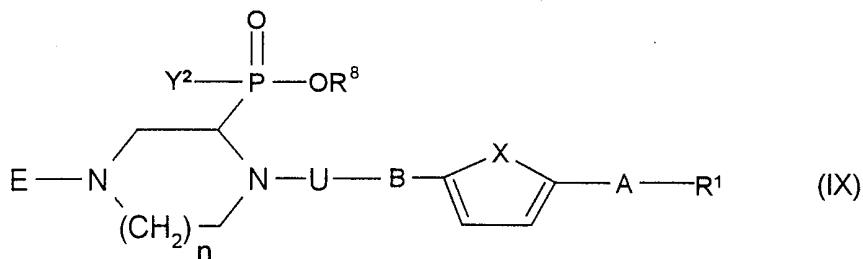


wobei  $n$  die ganze Zahl Null, 1 oder 2 darstellt,

mit Hilfe einer Schutzgruppe E zu einer Verbindung der Formel VIII umsetzt,



- 15 und die Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IV in eine Verbindung der Formel IX überführt,



und anschließend die Verbindung der Formel IX unter Abspaltung der Schutzgruppe E und des Restes R<sup>8</sup> mit Hilfe geeigneter Spaltreagenzien in die Verbindung der Formel I überführt, oder

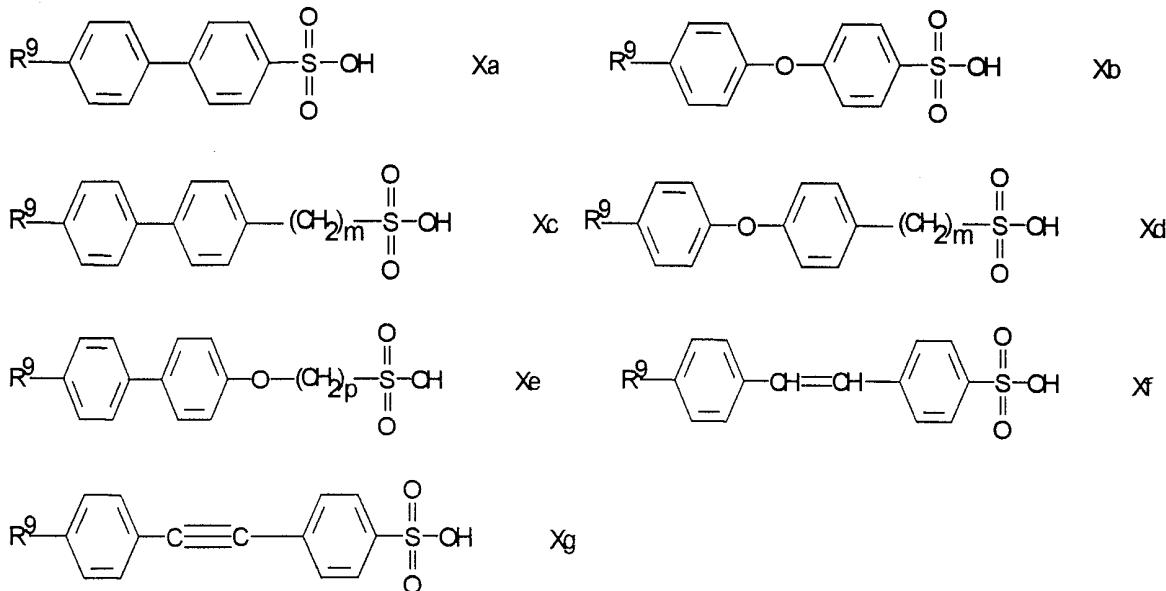
- 5        d) eine nach den Verfahren a), b) oder c) hergestellte Verbindung der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder
- 10      e) die nach den Verfahren a), b), c) oder d) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.
- 15

Als geeignete Schutzgruppe E werden dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urethan-Typ, Benzyloxycarbonyl (Z), t-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenyloxycarbonyl (Fmoc), Allyloxycarbonyl (Alloc) oder vom Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl sowie vom Alkyl-Typ beispielsweise Benzyl.

Als Verbindungen der Formel III, bei denen R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom und R<sup>3</sup> der charakteristische Rest einer Aminosäure bedeutet, werden vorzugsweise die charakteristischen Reste der folgenden natürlich vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäuren Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Histidin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure eingesetzt. Als Verbindungen der Formel III, bei denen R<sup>2</sup> ein

- Wasserstoffatom und R<sup>3</sup> der charakteristische Rest einer Aminosäure bedeutet, werden vorzugsweise die charakteristischen Reste beispielsweise der folgenden nicht natürlich vorkommenden Aminosäuren 2-Aminoadipinsäure, 2-Aminobuttersäure, 2,4-Diamino-buttersäure, 2-Aminoisobuttersäure, 2,3-Diaminopropionsäure, 1,2,3,4-Tetrahydro-5-isochinolin-1-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, 2-Amino-pimelinsäure, Phenylglycin, 3-(2-Thienyl)-alanin, 3-(3-Thienyl)-alanin, 2-(2-Thienyl)-glycin, 2-Aminoheptansäure, Pipecolinsäure, Hydroxylysin, Sarkosin, N-Methylisoleucin, 6-N-Methyllysin, N-Methylvalin, Norvalin, Norleucin, Ornithin, allo-Isoleucin, allo-Threonin, 4-Hydroxyprolin, 3-Hydroxyprolin, allo-Hydroxylysin, 3-(2-Naphtyl)-alanin, 3-(1-Naphtylalanin), Homophenylalanin, Homocystein, Homocysteinsäure, Homotryptophan, Cysteinsäure, 3-(2-Pyridyl)-alanin, 3-(3-Pyridyl)-alanin, 3-(4-Pyridyl)-alanin, Citrullin, Phosphinothricin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 2-Fluorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, 4-Nitrophenylalanin, 4-Aminophenylalanin, Cyclohexylalanin, 5-Fluortryptophan, 5-Methoxytryptophan, Methionin-Sulfon, Methionin-Sulfoxid oder NH<sub>2</sub>-15 NH-CONH<sub>2</sub>, ggf. substituiert, eingesetzt. Bei natürlichen aber auch nicht natürlichen vorkommenden Aminosäuren, die eine funktionelle Gruppe wie Amino, Hydroxy, Carboxy, Mercapto, Guanidyl, Imidazolyl oder Indolyl in der Seitenkette R<sup>3</sup> haben, kann diese Gruppe auch geschützt sein.
- 20 Für den Fall eines Imidazols-Restes in R<sup>3</sup> dient beispielsweise das für die Sulfonamidbildung eingesetzte Sulfonsäurederivat der Formel IV als Schutzgruppe des Imidazol-Stickstoffs, die sich insbesondere in Gegenwart von Basen wie Natronlauge wieder abspalten lässt.  
Zur Darstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen einen 25 Ring der Teilstruktur II bilden, werden als Ausgangsstoffe der Formel III beispielsweise 2-Methylpropyl-phosphonsäure, Piperidin-2-phosphonsäure, Piperazin-2-phosphonsäure oder Hexahydropyridazin-3-phosphonsäure benutzt, wobei insbesondere der Stickstoff in 4-Stellung der Piperazin-2-phosphonsäure durch eine Schutzgruppe Z, beispielsweise Benzyloxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonyl wie in der 30 Verfahrensvariante c) beschrieben oder durch einen Rest R<sup>7</sup> substituiert sein kann.

Als Ausgangsprodukte zur Darstellung der Sulfonsäurederivate der Formel IV dienen bevorzugt Sulfonsäuren oder deren Salze der Formel X, beispielsweise



wobei  $R^9$  ein unter 2.1. bis 2.15. beschriebener Rest bedeutet.

Zur Herstellung der Arylsulfonsäuren der Formeln Xa und b bedient man sich

- 10 vorzugsweise der im Houben-Weyl „Methoden der Organischen Chemie“ Band 9, S. 450-546 beschriebenen Sulfonierungsverfahren mit konzentrierter Schwefelsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, Schwefeltrioxids und seinen Additionsverbindungen oder Halogensulfonsäuren, wie Chlorsulfonsäure. Besonders im Falle der Diphenylether der Formel Xb hat sich die Verwendung von konzentrierter

15 Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid als Lösemittel (vergl. C.M. Suter, J. Am. Chem. Soc. 53 (1931) 1114), oder die Umsetzung mit überschüssiger Chlorsulfonsäure (J.P. Bassin, R. Cremlin und F. Swinbourne; Phosphorus, Sulfur and Silicon 72 (1992) 157) bewährt. Sulfonsäuren gemäß der Formel Xc, XD oder Xe lassen sich in an sich bekannter Weise herstellen, in dem man das entsprechende Arylalkylhalogenid mit

20 Sulfiten wie Natriumsulfit oder Ammoniumsulfit in wässriger oder wässrig/alkoholischer Lösung umsetzt, wobei die Umsetzung in Gegenwart von Tetraorganoammoniumsalzen wie Tetrabutylammoniumchlorid beschleunigt werden kann.

Als Sulfonsäurederivate gemäß Formel IV finden insbesondere die Sulfonsäurechloride

- 25 Verwendung. Zu ihrer Herstellung werden die entsprechenden Sulfonsäuren, auch in

Form ihrer Salze wie Natrium-, Ammonium- oder Pyridiniumsalze in bekannter Weise mit Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid ohne oder in Gegenwart eines Lösemittels wie Phosphoroxytrichlorid oder eines inerten Lösemittels wie Methylenchlorid, Cyclohexan oder Chloroform im allgemeinen bei Reaktionstemperaturen von 20°C bis zum

- 5 Siedepunkt des verwendeten Reaktionsmediums umgesetzt.

Die Umsetzung der Sulfonsäurederivate der Formel IV mit den Aminophosphonsäuren der Formeln III, V oder VII gemäß Verfahrensvarianten a), b) oder c) verläuft vorteilhaft nach Art der Schotten-Baumann-Reaktion. Als Base eignen sich dafür besonders

- 10 Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid, aber auch Alkaliacetate, -hydrogencarbonate, -carbonate und Amine. Die Umsetzung findet in Wasser und/oder in einem mit Wasser mischbaren oder nicht mischbaren Lösemittel wie Tetrahydrofuran (THF), Aceton, Dioxan oder Acetonitril statt, wobei die Reaktionstemperatur im allgemeinen von -10°C bis 50°C gehalten wird. Für den Fall, daß die Reaktion im wasserfreien Medium
- 15 durchgeführt wird, findet vor allem Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, Acetonitril oder Dioxan in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Ethyl- oder Diisopropylethylamin Verwendung, eventuell in Gegenwart von N,N-Dimethylamino-pyridin als Katalysator.
- 20 In einer anderen Variante kann man die Aminocarbonsäuren der Formel III, IV oder VII zuerst mit Hilfe eines Silylierungsmittels wie Bis-trimethylsilyltrifluoracetamid (BSTFA) in ihre silylierte Form überführen und sie dann mit Sulfonsäurederivaten zu Verbindungen der Formel I umsetzen.
- 25 Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Phosphon- oder Phosphinsäuren bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin,
- 30 Ethanolamin oder Triethanolamin oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweisen,

lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamidosulfon-, Trifluormethylsulfon-, Essig-, Oxal-,  
5 Wein-, Bernstein- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls

10 stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen

15 Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-abbauenden Enzymen wie Metalloproteininasen oder Aggrecanase, beteiligt ist. Dazu gehören degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen.

20 Ferner gehören dazu auch Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels. Ferner eignen sich die Verbindungen der Formel I zur

25 Behandlung der Ulceration, Atherosklerose und Stenosen. Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Entzündungen, Krebserkrankungen, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie und septischem Schock.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden im allgemeinen oral oder parenteral verabreicht. Die rektale oder transdermale Applikation ist auch möglich.

30

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem

pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

- 5 Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel,
- 10 Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsmstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuß- oder Sesamöl, Polyethylen-glykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei festen Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt jedoch etwa 50 bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise aber etwa 10 bis 100 mg, betragen.

- 25 Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 20 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt etwa 100 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren sind an einem 400-MHz-Gerät der Firma Bruker oder einem 200 MHz-Gerät der Firma Varian aufgenommen worden, in der Regel mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard und bei Raumtemperatur (RT). Die verwendeten Lösemittel sind jeweils angegeben. Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) bestimmt, angegeben sind jeweils der Hauptpeak. Temperaturangaben in Grad Celsius, RT bedeutet Raumtemperatur (22°C bis 26°C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

10

Beispiel 1 (R)-[1-(4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonylamino)-2-methylpropyl]-phosphonsäure

250 mg (1,6 mmol) von (R)-(1-Amino-2-methylpropyl)-phosphonsäure wurden in 6 ml einer 1 M NaOH und 6 ml Tetrahydrofuran gelöst. Anschließend gab man 560 mg (1,96 mmol) von 4-Chlorbiphenyl-4'-sulfonylchlorid hinzu und rührte bei 22 °C über Nacht. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt, mit 2 M HCl angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die als Nebenprodukt entstehende 4-Chlorbiphenyl-4'-sulfonsäure fiel aus und wurde abgetrennt. Nach dem Trocknen und Einengen der Essigester-Phase erhielt man einen Feststoff.

20 Ausbeute: 136 mg (21%); Molmasse: 403,83

<sup>1</sup>H-NMR: in DMSO-d6; 10,8 (s,br, 2 H); 7,91; 7,82; 7,76; 7,63 7,56 (5 d, 9 H); 3,06 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 0,87; 0,80 (dd, 6H); MS (ESI; M + Na<sup>+</sup>): 425,9

Beispiel 2 (R,S)-[1-(4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonylamino)-1-phenylmethyl]-

25 phosphonsäure-monoethylester

830 mg (3,85 mmol) des (R,S)-(Aminophenylmethyl)-phosphonsäuremonoethylesters wurden in 6 ml einer 2 M NaOH und 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Anschließend gab man 1,44 g (5,01 mmol) von 4-Chlorbiphenyl-4'-sulfonylchlorid hinzu und rührte bei 22 °C über Nacht. Der entstandene Niederschlag wurde abgetrennt und in heißem Wasser/Essigsäureethylester verteilt. Nach dem Ansäuern mit HCl auf pH 1 bis 2 wurde die Essigsäureethylester-Phase abgetrennt und eingeengt. Es verbleibt ein Feststoff.

Ausbeute: 610 mg (34 %); Molmasse: 465

<sup>1</sup>H-NMR: in DMSO-d<sub>6</sub>; 8,66 (s, br, 1 H); 7,57 (m, 9 H); 7,16 (m, 2 H); 7,01 (m, 3 H); 4,58 (dd, 1 H) 3,85 (m, 2H); 1,11 (m, 3H); MS (FAB; M<sup>+</sup>, M + Na<sup>+</sup>): 466,0; 488,0

5 Beispiel 3 (R,S)-[(4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonylamino)-phenylmethyl]-phosphonsäure

320 mg (0,69 mmol) des Monoethylesters aus Beispiel 2 wurden in 6 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 0,36 ml (2,75 mmol) Trimethylsilylbromid versetzt. Nach 4 h bei RT wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt und der verbleibende Rückstand in Wasser aufgenommen. Feststoffe wurden abgetrennt und die wässrige Phase wurde gefriergetrocknet.

10 Ausbeute: 257 mg (80 %); Molmasse: 436,8 g/mol

<sup>1</sup>H-NMR: DMSO-d<sub>6</sub>; 7,6 (m, 8 H); 7,2 (m, 2 H); 7,0 (m, 3 H); 4,2 (m, 1 H)

MS (ESI<sup>+</sup>): 436,0

15

Beispiel 4 (R,S)-[1-(4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonylamino)-2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-phosphonsäure

150 mg (0,274mmol) des entsprechenden Diethylesters wurden in 4 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,11 ml (0,82 mmol) Trimethylsilylbromid versetzt. Nach 3 h wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt, der verbleibende Rückstand mit Diisopropylether behandelt und der Feststoff durch Filtration abgetrennt.

Ausbeute: 42 mg (33 %); Molmasse: 490,92

25 <sup>1</sup>H-NMR: DMSO-d<sub>6</sub>; 10,4 (s, 2 H); 7,9; 7,68; 7,55 (3 d, 5 H); 7,3; 6,9 (2 m, 8 H); 3,7 (m, 1 H); 3,2-2,6 (2 m, 4H); MS (ESI<sup>+</sup>): 491,0

Beispiel 5 (R,S)-[1-(4'-Chloro-biphenyl-4-sulfonylamino)-ethyl]-phosphonsäure

30 Zu 178 mg (1,4 mmol) (R,S)-1-Amino-ethyl-phosphonsäure in 30 ml Acetonitril wurden unter Stickstoff 733 mg (2.8 mmol) N,O-Bis-trimethylsilyl-trifluoracetamid zugegeben und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf 15°C wurden 490 mg (1,7 mmol) 4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonylchlorid in 15 ml Acetonitril zugegeben. Man rührte 3 h bei RT, engte

ein, versetzte mit Methanol und engte erneut ein. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol 75:25 und 1% Essigsäure chromatographiert.

Ausbeute: 60 mg (11%), Molmasse: 375.77

<sup>1</sup>H-NMR: DMSO-d<sub>6</sub>; 1.0-1.2 (m, 3H), 3.35-3.55 (m, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.8 (d,

5 2H), 8.0 (d, 2H); MS (ESI<sup>-</sup>): 374.1

Beispiel 6 (R,S)- [1-(4'-Chloro-biphenyl-4-sulfonylamino)-3-methyl-butyl]-phosphonsäure

10 Zu 222 mg (1 mmol) (R,S)-1-Amino-3-methylbutyl-phosphonsäure hydrochlorid in 30 ml Acetonitril wurden unter Stickstoff 516 mg (2 mmol) N,O-Bis(trimethylsilyl)-trifluoracetamid zugegeben und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf 15°C wurden 345 mg (1,2 mmol) 4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonylchlorid in 15 ml Acetonitril zugegeben. Man röhrt 3,5 h bei RT, engte ein, versetzte mit Methanol und engte ein. Der Rückstand wurde über

15 RP18 mit Acetonitril/Wasser (enthält 0,1% Trifluoressigsäure), Gradient 10% bis 100% Acetonitril chromatographiert.

Ausbeute: 75 mg (18%), Molmasse: 417,85; MS (ESI<sup>-</sup>): 416,1

Die in der nachfolgenden Tabelle 1 definierten Verbindungen wurden analog zu den

20 Beispielen 1 bis 6 hergestellt.

Tabelle 1:

Beisp.	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR	M <sup>+</sup> od. M <sup>-</sup>
1	 Chiral	siehe Text	siehe Text
2		siehe Text	siehe Text

Beisp.	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR	M <sup>+</sup> od. M <sup>-</sup>
3		siehe Text	siehe Text
4		siehe Text	siehe Text
5		siehe Text	siehe Text
6		siehe Text	siehe Text
7	 Chiral	09-1,15 (m, 6H), 3,65-4,11 (m, 2H), 7,5-8,0 (m, 10H)	447,1 (+)
8		1,85-2,1 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 1H), 4,45-4,75 (m, 1H), 6,98-7,18 (m, 5H), 7,5-7,75 (m, 8H), 8,35 (m, 1H)	480,1 (-)

Beisp.	Struktur	$^1\text{H-NMR}$	$\text{M}^+$ od. $\text{M}^-$
9		1,8-2,0 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 1H), 3,4-3,7 (2xd, 3H), 4,55-4,75 (m, 1H), 7,0-7,15 (m, 5H), 7,4-7,65 (m, 8H)	494,1 (-)
10		1,8-2,1 (m, 2H), 3,05-3,25 (m, 1H), 3,5-3,7 (6H), 4,45-4,65 (m, 1H), 5,5-6,1 (b, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,35-7,7 (m, 10H), 8,4-8,7 (b, 1H)	578,1 (+)
11		1,07-1,32 (3H), 1,8-2,15 (m, 2H), 2,75-2,95 (m, 1H), 4,5-4,78 (m, 1H), 5,25-5,6 (b, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,42-7,72 (m, 10H), 8,5 (t, 1H)	522,1 (-)
12		1,55-1,75 (m, 1H), 1,8-2,05 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,78-7,85 (m, 4H), 8,0-8,2 (b, 1H)	418,1 (-)
13		1,6-1,8 (m, 2H), 2,85-3,05 (m, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,65-8,0 (m, 7H)	374,1 (-)
14		1,4-2,1 (m, 4H), 3,95 (t, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,92 (d, 2H),	433,9 (+)
15		0,7-1,5 (m, 3H), 1,8-2,05 (m, 2H), 3,7-3,95 (m, 2H), 4,4-4,6 (m, 1H), 6,9-7,2 (m, 4H), 7,45-7,78 (m, 9H), 8,4 (d, 1H)	510,0 (+)

Beisp.	Struktur	$^1\text{H-NMR}$	$\text{M}^+$ od. M <sup>-</sup>
16		1,55-2,1 (m, 6H), 2,8-3,05 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 4H), 6,65 (d, 2H), 7,5-7,9 (m, 6H)	411,1 (+)
17		1,6-2,2 (m, 6H), 3,15-3,4 (m, 4H), 3,8-4,1 (m, 1H), 6,55 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,75 (s, 4H), 7,9-8,1 (b, 1H)	455,1 (+)
18		0,8 (d, 3H), 0,9 (d, 3H), 1,85-2,1 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,6-7,7 (m, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,9 (d, 2H)	404,1 (+)
19		0,8 (d, 3H), 0,9 (d, 3H), 1,85-2,1 (m, 5H), 3,2-3,35 (m, 4H), 3,36-3,5 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,82 (d, 2H)	437,2 (-)
20		1,28 (d, 1,5H), 1,35 (d, 1,5H), 2,9-3,6 (m, 6H), 7,25-7,8 (m, 8H),	402,1 (-)
21		---	710,9 (-)

Beisp.	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR	M <sup>+</sup> od. M <sup>-</sup>
22		0,88 (d, 1,5H), 0,95 (d, 1,5H), 1,9-2,1 (m, 4H), 3,3-3,4 (m, 5H), 6,63 (d, 2H), 7,55-7,9 (m, 7H)	409,2 (-)
23		0,95, 1,05 (d, 6H), 2,07-2,32 (m, 1H), 4,07-4,3 (m, 1H), 7,35-7,59 (m, 3H), 7,67-7,82 (m, 4H), 8,0 (d, 2H)	332,1 (-)
24		----	364,2 (-)
25		0,98 (d, 3H), 2,0-2,15 (m, 1H), 2,9-3,05 (m, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,25-3,5 (m, 3H), 7,2 (dd, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,7 (d, 2H),	432,1 (+)

#### Pharmakologische Beispiele

Darstellung und Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne des

5 humanen Stromelysins und der Neutrophilen-Kollagenase.

Die beiden Enzyme -Stromelysin (MMP-3) und Neutrophilen-Kollagenase (MMP-8) -

wurden dargestellt nach Ye et al. (Biochemistry; 31 (1992) Seiten 11231-11235). Zur

Messung der Enzymaktivität oder der Enzyminhibitorwirkung werden 70 µl Pufferlösung,

10 und 10 µl Enzymlösung mit 10 µl einer 10%igen (v/v) wäßrigen Dimethylsulfoxid-Lösung,

die gegebenenfalls den Enzyminhibitor enthält, für 15 Minuten inkubiert. Nach Zugabe

von 10 µl einer 10%igen (v/v) wäßrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 1 mmol/l des

Substrates enthält, wird die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (ex) / 393 nm(em)).

Die Enzymaktivität wird dargestellt als Extinktionszunahme/Minute. Die in Tabelle 2

5 aufgeführten IC<sub>50</sub>-Werte werden als diejenige Inhibitorkonzentrationen ermittelt, die jeweils zu einer 50%igen Inhibierung des Enzyms führen.

Die Pufferlösung enthält 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/l Tris/HCl, 0,1 mol/l NaCl, 0,01 mol/l CaCl<sub>2</sub> und 0,1 mol/l Piperazin-N,N'-bis[2-ethansulfonsäure] (pH=6,5).

10 Die Enzylösung enthält 5 µg/ml einer der nach Ye et al. dargestellten Enzymdomänen. Die Substratlösung enthält 1 mmol/l des fluorogenen Substrates (7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

15 Tabelle 2

Beispiel Nr.	Stromelysin IC <sub>50</sub> (M)	Neutr. Kollagenase IC <sub>50</sub> (M)
1	6*10 <sup>-9</sup>	1*10 <sup>-9</sup>
2	5*10 <sup>-6</sup>	2*10 <sup>-7</sup>
3	1*10 <sup>-7</sup>	7*10 <sup>-9</sup>
4	5*10 <sup>-7</sup>	6*10 <sup>-8</sup>
5	1*10 <sup>-7</sup>	5*10 <sup>-9</sup>
6	3*10 <sup>-8</sup>	3*10 <sup>-9</sup>
18	10*10 <sup>-6</sup>	1*10 <sup>-6</sup>
19	5*10 <sup>-9</sup>	2*10 <sup>-9</sup>
20	8*10 <sup>-9</sup>	2*10 <sup>-9</sup>
22	2*10 <sup>-8</sup>	2*10 <sup>-8</sup>
24	4*10 <sup>-7</sup>	3*10 <sup>-8</sup>
25	3*10 <sup>-9</sup>	2*10 <sup>-9</sup>

Darstellung und Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne der Aggrecanase mit Rattenchondrosarcomzellen

Zur Generierung der bisher noch nicht identifizierten „Aggrecanase“-Aktivität  
20 wurden Rattenchondrosarcomzellen (RCS) verwendet (Lark et al.; J. Biol. Chem., 270; (1995), 2550-2556). Diese Zellen wurden auf mit Poly-L-Lysin vorbeschichteten 96 Well Zellkulturplatten ausgesät (80000 Zellen/Well). Nach einer Stimulation der RCS-Zellen mit Retinsäure (0,67 µM) und einer Inkubationszeit von 47 Stunden (h) bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> generieren diese Zellen

die „Aggrecanase“-Aktivität. Die Testsubstanz Verbindung 1 wurde daraufhin für 1h in dem „Aggrecanase“-haltigen Zellkulturüberstand vorinkubiert, bevor zum Nachweis der „Aggrecanase“-Spaltungsaktivität in den Zellkulturüberstand der RCS-Zellen 5µg eukaryontisches rAgg1<sub>mut</sub> (Büttner et al., Biochem. J. 333; (1998), 159-165 und Hughes et al., J. Biol. Chem. 272; (1997), 20269-20274) gegeben wurden.

Nach einer Inkubationszeit von 4h wurde der Zellkulturüberstand abgenommen und die durch die „Aggrecanase“-Aktivität generierten Spaltprodukte der rAgg1<sub>mut</sub>-Fusionsproteine mittels SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese und Western-Blot Analysen mit dem monoklonalen Antikörper BC-3 (Hughes et al. Biochem. J. 305, 799-804, 1995) detektiert. Die Wirkung der Verbindung 1 zeigte sich in der Verringerung der BC-3 reaktiven Spaltprodukte. Je weniger gespaltenes rAgg1<sub>mut</sub> detektiert wurde, desto wirksamer war die getestete Verbindung der Formel I.

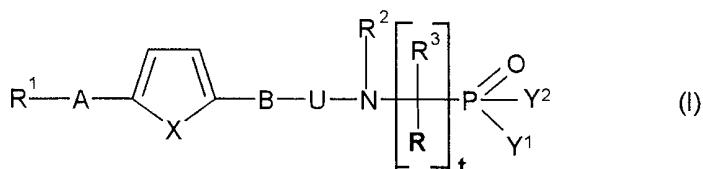
Die in Tabelle 3 aufgeführten IC<sub>50</sub>-Werte werden als diejenige Inhibitorkonzentrationen ermittelt, die jeweils zu einer 50%igen Inhibierung des Enzyms Aggrecanase führten.

Tabelle 3

<b>Beispiel Nr.</b>	<b>Aggrecanase IC<sub>50</sub></b>
1	0,6 µM
2	79 µM
3	22 µM
4	12 µM
5	25 µM
6	2,4 µM
7	29 µM
8	15 µM
10	2,1 µM
12	50 µM
13	50 µM
14	55 µM
15	67 µM
16	28 µM
17	69 µM
18	60 µM
20	4,7 µM
21	0,52 µM
22	8,3 µM

## Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel I



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R¹ für 1. Phenyl,

2. Phenyl, welches ein- oder zweifach substituiert ist durch

2.1. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, gerade, cyclisch oder verzweigt,

2.2. Hydroxy,

2.3. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-C(O)-O-,

2.4. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-,

2.5. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-,

2.6. Halogen,

2.7. -CF<sub>3</sub>,

2.8. -CN,

2.9. -NO<sub>2</sub>,

2.10. HO-C(O)-,

2.11. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-C(O)-,

2.12. Methylendioxo,

2.13. R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>)N-C(O)-,

2.14. R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>)N- oder

2.15 Heteroaromaten aus der Gruppe 3.1. bis 3.16,

3. einen Heteroaromaten aus der nachfolgenden Gruppe 3.1. bis 3.16, der unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert ist,

3.1. Pyrrol,

3.2. Pyrazol,

3.3. Imidazol,

3.4. Triazol,

- 3.5. Thiophen,
- 3.6. Thiazol,
- 3.7. Oxazol,
- 3.8. Isoxazol,
- 5 3.9. Pyridin,
- 3.10. Pyrimidin,
- 3.11. Pyrrolidin,
- 3.12. Indol,
- 3.13. Benzothiophen,

10 3.14. Benzimidazol,  
3.15. Benzoxazol oder  
3.16. Benzothiazol, oder

4. -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, steht,

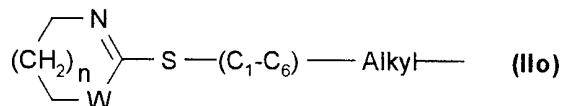
R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für

15 1. Wasserstoffatom,  
2. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-,  
3. HO-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-,  
4. Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert oder durch -NH-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-  
20 Alkyl substituiert ist und n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 darstellt, oder  
5. Picolyl stehen oder  
6. R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden, worin gegebenenfalls eines der Kohlenstoffatome durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist oder zwei benachbarte C-Atome des 4-  
25 bis 7-gliedrigen Rings Teil eines Benzylrestes sind,

R und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für

30 1. Wasserstoffatom,  
2. (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert ist, und/oder ein Wasserstoffatom des Alkylrestes durch -OH ersetzt ist,  
3. (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkenyl-, worin Alkenyl gerade oder verzweigt ist,  
4. R<sup>2</sup>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-,  
5. R<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, wobei n die obengenannte Bedeutung hat,

6.  $R^2-S(O)(=NH)-(C_1-C_6)$ -Alkyl-,  
 7. Rest der Formel IIo steht,



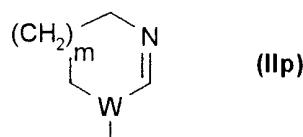
worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 darstellt und W ein Stickstoff-,  
 5 Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt,

8. Phenyl- $(CH_2)_m$ -, worin m die ganze Zahl Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist und/  
 oder ein Wasserstoffatom der  $(CH_2)_m$ -Kette durch -OH ersetzt ist und  
 Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist mit  
 8.1 wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben,  
 10 8.2  $-O-(CH_2)_m$ -Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder  
 zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und  
 m die ganze Zahl Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 darstellt,  
 8.3  $-C(O)-(CH_2)_m$ -Phenyl, worin Phenyl wie unter 8.2 definiert ist,  
 9. Heteroaryl- $(CH_2)_m$ -, worin Heteroaryl wie unter 3.1. bis 3.16. definiert ist, m  
 15 wie oben definiert ist und/oder ein Wasserstoffatom der  $(CH_2)_m$ -Kette  
 durch -OH ersetzt ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder zweifach  
 substituiert ist mit  
 9.1 wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben,  
 9.2  $-CH(O)$ ,  
 20 9.3  $-SO_2$ -Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder wie unter 8.2 oder  
 8.3 definiert ist,  
 9.4  $-O-(CH_2)_m$ -Phenyl,  
 10.  $-(CH_2)_m-P(O)(OH)-(C_1-C_3)$ -Alkyl, worin m wie oben definiert ist,  
 11. charakteristischer Rest einer Aminosäure oder  
 25 12.  $R^6-C(O)-(C_0-C_6)$ -Alkyl- steht, worin  $R^6$  für  
 1. Wasserstoffatom ,  
 2.  $(C_1-C_6)$ -Alkyl-, worin Alkyl gerade, verzweigt oder cyclisch ist,  
 3. Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.15  
 beschrieben substituiert ist,  
 30 4. Heteroaryl, worin Heteroaryl wie unter 3.1. bis 3.16. definiert

- und/oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert oder durch -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-COOH substituiert ist,
5. -OH,  
6. -OR<sup>2</sup>, worin R<sup>2</sup> die obengenannte Bedeutung hat,  
7. -NR<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>) bedeutet, worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie oben definiert sind,  
8. Heteroaryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-, worin Heteroaryl wie unter 3.1 bis 3.16.  
definiert und/oder wie unter 2.1. bis 2.15 beschrieben substituiert ist  
und m wie oben definiert ist,  
9. R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>)N-NH-, worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie oben definiert sind,  
10. HO-C(O)-CH(R<sup>3</sup>)-NH-, worin R<sup>3</sup> wie oben definiert ist,  
13. -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), worin p eine ganze Zahl Null, 1, 2, 3 oder 4 darstellt,  
worin R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und für  
1. Wasserstoffatom,  
2. Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach  
15. wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und m die ganze  
Zahl Null, 1, 2 oder 3 ist,  
3. R<sup>X</sup>-C(O)-, worin R<sup>X</sup> für  
3.1 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-,  
3.2 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl-,  
3.3 Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach  
wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und m die ganze  
Zahl Null, 1, 2 oder 3 darstellt, oder  
3.4 Heteroaryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, worin Heteroaryl wie unter 3.1.bis 3.16.  
definiert und/oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert ist  
und m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 darstellt, steht,  
25. 4. R<sup>X</sup>-O-C(O)-, worin R<sup>X</sup> wie oben genannt definiert ist,  
5. R<sup>X</sup>-CH(NH<sub>2</sub>)-C(O)-, worin R<sup>X</sup> wie oben genannt definiert ist,  
6. R<sup>8</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(O)-, worin R<sup>8</sup> für  
6.1 Wasserstoffatom  
30. 6.2 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-,  
6.3 Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach

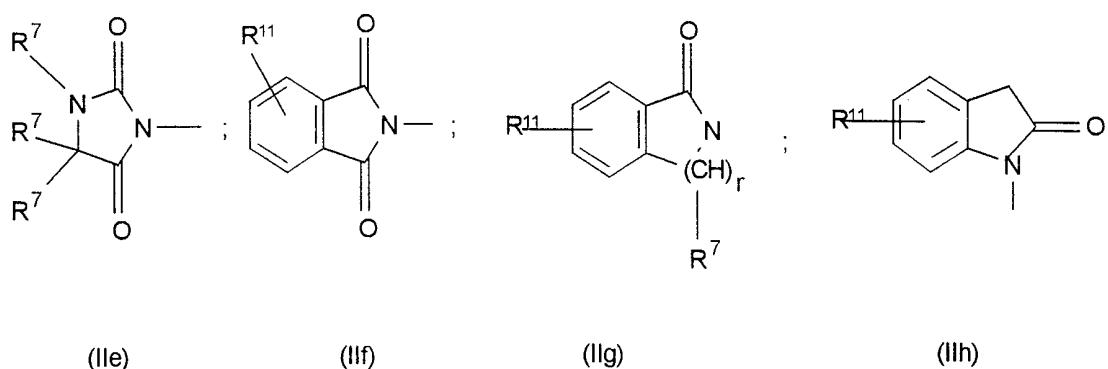
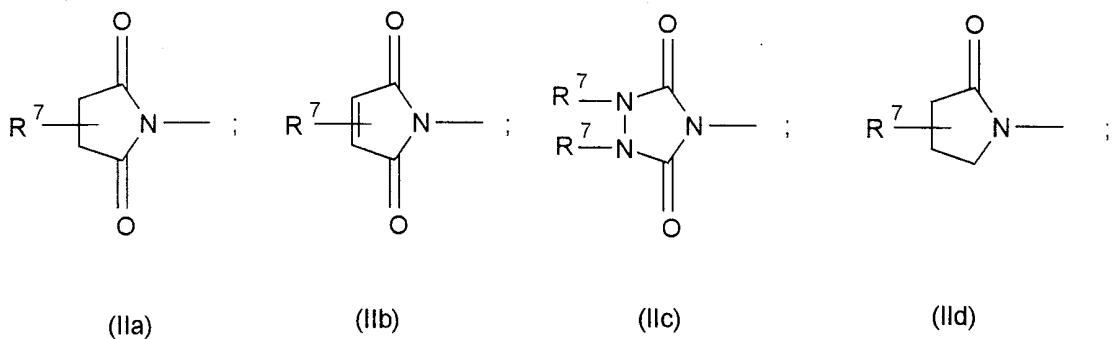
wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1,2 oder 3 darstellt, oder

- 6.4 Heteroaryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, worin Heteroaryl wie unter 3.1. bis 3.16. definiert und/oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 darstellt, steht und worin R<sup>7</sup> Wasserstoffatom oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- bedeutet oder worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden und der Ring unsubstituiert ist oder ein Kohlenstoffatom im Ring durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist,
7. R<sup>x</sup>-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, worin R<sup>x</sup> wie oben genannt definiert ist,
8. R<sup>x</sup>-NH-C(=NR<sup>7</sup>)-, worin R<sup>x</sup> und R<sup>7</sup> wie oben genannt definiert sind oder für
- 8.1 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-C(O)-,
- 8.2 -NO<sub>2</sub> oder
- 8.3 -SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und q die ganze Zahl Null, 1,2 oder 3 ist, stehen,
9. -SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Phenyl-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und q die ganze Zahl Null, 1,2 oder 3 ist, darstellen, oder
10. den Rest der Formel IIp steht,

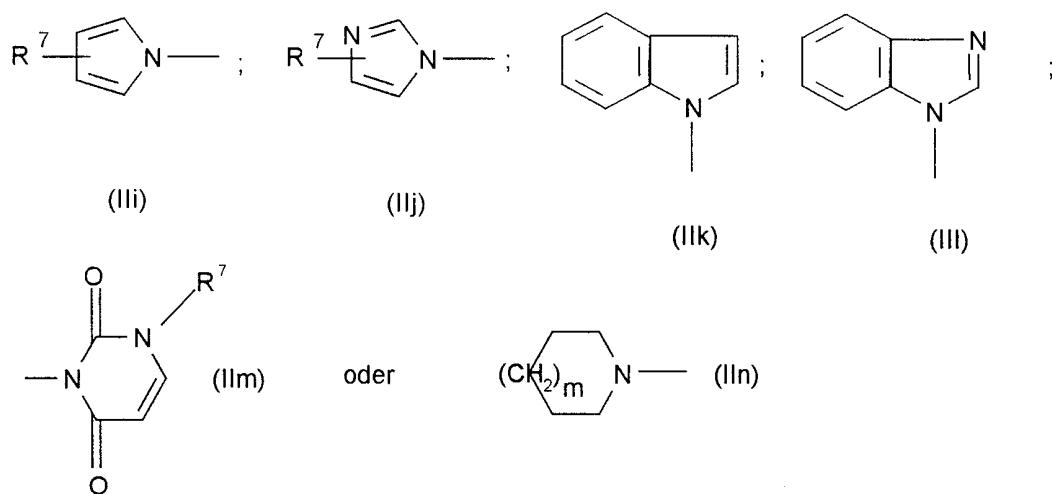


worin m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet und W für ein Stickstoffatom steht, oder

- 25 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring der Teilformel IIa bis IIm bilden,



5



10 wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, R<sup>11</sup> einen Rest wie unter 2.1. bis 2.15

beschrieben bedeutet, und R<sup>7</sup> und m die oben genannte Bedeutung haben,

14. -OH,

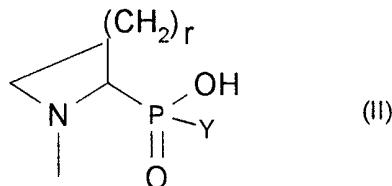
15. =O oder

16. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- steht, oder

ein  $-C(R)(R^3)-$  Rest für, -NH- oder  $-NR^2-$  steht, worin  $R^2$  wie oben definiert ist, und

t für eine ganze Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht, oder

$R^2$  und  $R^3$  bilden zusammen einen Ring mit exocyclischem Phosphin- oder  
5 Phosphonsäurerest der Teilformel II,



worin r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 darstellt und/oder eines der Kohlenstoffatome im Ring durch -O-, -S- oder  $-(R^7)\text{N}-$  ersetzt ist, worin

$R^7$  für 1. Wasserstoffatom,

- 10 2.  $(C_1\text{-}C_6)$ -Alkyl,  
 3. Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert ist,  
 4. Benzyl, worin Benzyl unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.15 beschrieben substituiert ist, oder  
 15 5.  $R^2\text{N-C(=NH)}$ - steht, wobei  $R^2$  die obengenannte Bedeutung hat, und/oder die Kohlenstoffatome im Ring der Teilformel II ein- oder mehrfach durch  $(C_1\text{-}C_6)$ -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $(CH_2)_m$ - oder HO- substituiert sind,  
 U für  $-\text{SO}_2-$  oder  $-\text{CO}-$  steht,  
 $Y^1$  und  $Y^2$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 20 a) Wasserstoffatom,  
 b) -OH,  
 c)  $-(C_1\text{-}C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist,  
 d)  $-(CH_2)_u$ -Phenyl, worin u Null oder 1 ist,  
 e)  $-\text{O}(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkyl}$ , worin Alkyl gerade oder verzweigt ist, oder  
 25 f)  $-\text{O}(CH_2)_s$ -Phenyl, worin s Null oder 1 ist, steht,  
 A für a) eine kovalente Bindung,  
 b) -O-,  
 c) -CH=CH- oder  
 d) -C≡C- steht,

- B für a)  $-(CH_2)_m-$ , worin m die obengenannte Bedeutung hat,  
 b)  $-O-(CH_2)_p$ , worin p eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, oder  
 c)  $-CH=CH-$  steht, und

X für  $-CH=CH-$ , Sauerstoffatom oder Schwefelatom steht.

5

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

- R<sup>1</sup> für 1. Phenyl oder  
 2. Phenyl, welches einfach substituiert ist durch  
 2.1. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, worin Alkyl gerade, cyclisch oder verzweigt ist,  
 2.2. -OH,  
 2.3. -C(O)-OH,  
 2.4. -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
 2.5. Pyrrolidon,  
 2.6. Halogen oder  
 2.7. -CF<sub>3</sub> steht, oder  
 3. -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, steht

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoffatom oder  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- stehen,

R für Wasserstoffatom steht,

- R<sup>3</sup> für 1. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, worin Alkyl gerade, verzweigt oder cyclisch ist, und/  
 oder ein Wasserstoffatom des Alkylrestes durch -OH ersetzt ist,  
 2. R<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, worin R<sup>2</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- oder Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 bedeutet und n die ganze Zahl Null oder 1 ist,  
 3. -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach  
 wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und/oder ein  
 Wasserstoffatom der -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- Kette durch -OH ersetzt ist und m die  
 ganze Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 darstellt,  
 4. -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Heteroaryl, worin Heteroaryl wie unter 3.3, 3.5, 3.6, 3.9  
 oder 3.11 definiert ist und/oder wie unter 2.1. bis 2.15 beschrieben  
 substituiert ist und/oder ein Wasserstoffatom der -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Kette  
 durch -OH ersetzt ist und m die ganze Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,  
 5. charakteristischer Rest einer Aminosäure oder

6.  $-(CH_2)_p-N(R^9)(R^{10})$ , worin p eine ganze Zahl Null, 1, oder 2 darstellt, worin  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoffatom oder  $-SO_2-(CH_2)_q$ -Phenyl-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.15. beschrieben substituiert ist und q die ganze Zahl Null, 1,2 oder 3 ist, darstellen, steht oder

7.  $R^6-C(O)-$  steht, worin  $R^6$  für

7.1.  $-OH$ ,

7.2.  $R^2O-$ , worin  $R^2$  wie oben definiert ist, oder

10 7.3.  $R^4-(R^5)N-$  steht, worin  $R^4$  und  $R^5$  wie oben definiert sind,

8. Wasserstoffatom,

9.  $-OH$ ,

10.  $=O$  oder

11.  $(C_1-C_6)$ -Alkyl- steht, oder

15 ein  $-C(R)(R^3)-$  Rest für,  $-NH-$  oder  $-NR^2-$  steht, worin  $R^2$  wie oben definiert ist, und

t für eine ganze Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht,

U für  $-SO_2-$  steht,

$Y^1$  für  $-OH$  steht,

20  $Y^2$  für a)  $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist,

b)  $-OH$  oder

c)  $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist, steht,

A für eine kovalente Bindung oder  $-O-$  steht,

B für eine kovalente Bindung oder  $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht und

25 X für  $-CH=CH-$  steht.

3. Verbindung der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^1$  für 1. Phenyl steht, welches einfach durch Halogen substituiert ist,

30  $R^2$  für Wasserstoffatom steht,

R für Wasserstoffatom steht,

$R^3$  für 1.  $(C_1-C_4)$ -Alkyl-,

2. -Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -CF<sub>3</sub> oder -COOH substituiert ist,

3. Wasserstoffatom,

4. -OH oder

5. -NH-SO<sub>2</sub>-Phenyl-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist, steht,

t für eine ganze Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht,

U für -SO<sub>2</sub>- steht,

Y<sup>1</sup> und Y<sup>2</sup> für -OH oder -O-CH<sub>3</sub> steht,

10 A für eine kovalente Bindung steht,

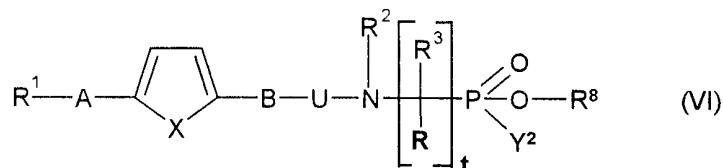
B für eine kovalente Bindung oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>- steht, worin o 1, 2 oder 3 bedeutet und

X für -CH=CH- steht.

15 4. Verbindung (R)-[1-(4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonyl-amino)-2-methylpropyl]-phosphonsäure, [3-(4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonylamino)-1-hydroxy-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-propyl]-phosphonsäuredimethylester, [1-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-3-methyl-butyl]-phosphonsäure oder (R,S)-[1-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-1-phenylmethyl]-phosphonsäure-monoethylester.

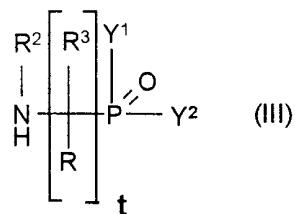
20

5. Verbindung der Formel VI

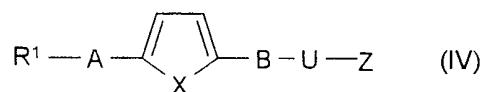


und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel VI und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel VI, wobei R<sup>1</sup>, A, X, B, U, Y<sup>2</sup>, t, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 genannte Bedeutung haben und R<sup>8</sup> die in der Verbindung der Formel IV gemäß Anspruch 6 genannte Bedeutung hat.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) eine Aminophosphin- oder phosphonsäure der Formel III,

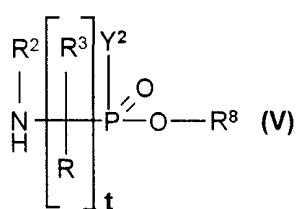


worin  $R^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R$  und  $R^3$  wie in Formel I definiert sind, mit einem Sulfonsäure- oder Carbonylderivat der Formel IV,

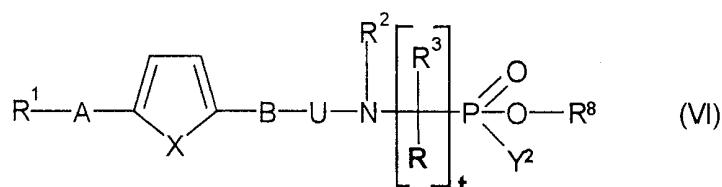


worin  $R^1$ ,  $A$ ,  $X$ ,  $U$  und  $B$  wie in Formel I definiert sind und  $Z$  ein Halogenatom, Imidazolyl oder -OR<sup>8</sup> bedeutet, worin R<sup>8</sup> Wasserstoffatom, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, gegebenenfalls substituiert darstellt,  
in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

b) einen Aminophosin- oder phosphonsäureester der Formel V,

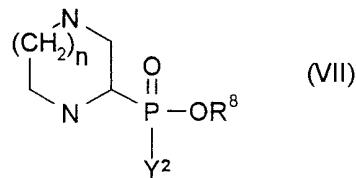


worin  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $t$ ,  $Y^2$  und  $R^8$  die obengenannte Bedeutung haben,  
mit einem Sulfonsäure- oder Carbonylderivat der Formel IV zu einer Verbindung der Formel VI



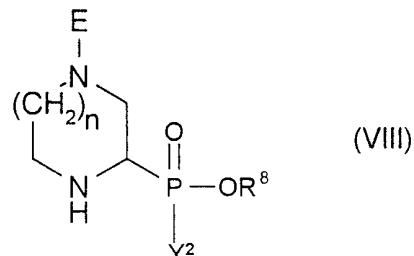
umsetzt, und die Verbindung der Formel VI unter Abspaltung des Restes R<sup>8</sup>, bevorzugt in Gegenwart einer Base oder Säure in eine Verbindung der Formel I umwandelt, oder

- c) die Verbindung der Formel VII,



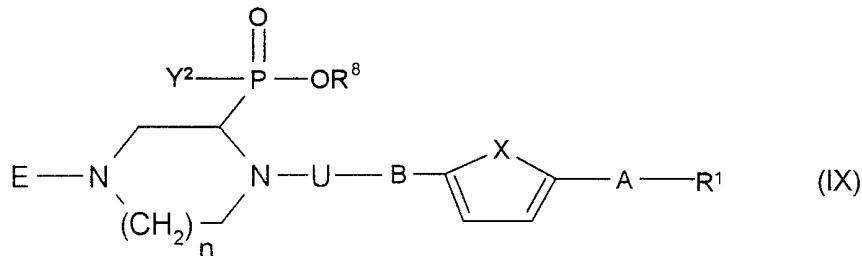
wobei n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 darstellt,

mit Hilfe einer Schutzgruppe E zu einer Verbindung der Formel VIII umsetzt,



5

und die Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IV in eine Verbindung der Formel IX überführt,



10

und anschließend die Verbindung der Formel IX unter Abspaltung der Schutzgruppe E und des Restes R<sup>8</sup> mit Hilfe geeigneter Spaltreagenzien in die Verbindung der Formel I überführt, oder

15

- d) eine nach den Verfahren a), b) oder c) hergestellte Verbindung der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auf trennt, oder
- e) die nach den Verfahren a), b), c) oder d) hergestellte Verbindung der

Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

- 5      7. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.
- 10     8. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-abbauenden Metalloproteininasen beteiligt ist.
- 15     9. Verwendung gemäß Anspruch 8, zur Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen, Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und 20     chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels, der Ulceration, Atherosklerose und Stenosen, aber auch zur Behandlung von Entzündungen, Krebserkrankungen, Tumormetastasenbildung, Kachexie, 25     Anorexie und septischem Schock.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/04740

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F9/38 A61K31/66 C07F9/40 C07F9/572

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)

IPC 7 C07F A61K

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 practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 757 037 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 5 February 1997 (1997-02-05) cited in the application the whole document ---	1,7-10
A	EP 0 243 173 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28 October 1987 (1987-10-28) the whole document ---	1,7-10
A	WO 97 44315 A (WARNER-LAMBERT CO.) 27 November 1997 (1997-11-27) the whole document ---	1,7-10
P, A	EP 0 877 018 A (HOECHST AG) 11 November 1998 (1998-11-11) the whole document ---	1,7-10 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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 document 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

Date of mailing of the international search report

25 October 1999

04/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/04740

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	EP 0 877 019 A (HOECHST AG) 11 November 1998 (1998-11-11) the whole document -----	1,7-10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Interr. Application No.

PCT/EP 99/04740

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 757037	A	05-02-1997	JP	9309875 A		02-12-1997
EP 243173	A	28-10-1987	AT	64738 T		15-07-1991
			DK	206987 A		25-10-1987
			GR	3002193 T		30-12-1992
			JP	62270593 A		24-11-1987
			US	4857513 A		15-08-1989
			US	4963536 A		16-10-1990
WO 9744315	A	27-11-1997	AU	2680397 A		09-12-1997
			CN	1219166 A		09-06-1999
			CZ	9803668 A		17-02-1999
			EP	0901466 A		17-03-1999
			NO	985326 A		14-01-1999
			PL	329929 A		26-04-1999
EP 877018	A	11-11-1998	DE	19719621 A		12-11-1998
			AU	6482398 A		12-11-1998
			BR	9801606 A		18-05-1999
			CA	2237099 A		09-11-1998
			CZ	9801438 A		11-11-1998
			HU	9801044 A		28-06-1999
			JP	11060551 A		02-03-1999
			PL	326216 A		23-11-1998
EP 877019	A	11-11-1998	DE	19719585 A		12-11-1998
			DE	19719428 A		19-11-1998
			AU	6482498 A		12-11-1998
			BR	9801604 A		08-06-1999
			CA	2237052 A		09-11-1998
			CZ	9801439 A		11-11-1998
			HU	9801045 A		28-06-1999
			JP	11228529 A		24-08-1999
			PL	326218 A		23-11-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04740

**A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes**  
 IPK 7 C07F9/38 A61K31/66 C07F9/40 C07F9/572

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07F A61K

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)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 757 037 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 5. Februar 1997 (1997-02-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1,7-10
A	EP 0 243 173 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28. Oktober 1987 (1987-10-28) das ganze Dokument ---	1,7-10
A	WO 97 44315 A (WARNER-LAMBERT CO.) 27. November 1997 (1997-11-27) das ganze Dokument ---	1,7-10
P, A	EP 0 877 018 A (HOECHST AG) 11. November 1998 (1998-11-11) das ganze Dokument ---	1,7-10
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>a</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

"E" älteres Dokument, 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 Recherchebericht 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 erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen 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

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

25. Oktober 1999

04/11/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beslier, L

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 99/04740

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	EP 0 877 019 A (HOECHST AG) 11. November 1998 (1998-11-11) das ganze Dokument -----	1,7-10

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04740

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 757037	A	05-02-1997	JP	9309875 A		02-12-1997
EP 243173	A	28-10-1987	AT	64738 T		15-07-1991
			DK	206987 A		25-10-1987
			GR	3002193 T		30-12-1992
			JP	62270593 A		24-11-1987
			US	4857513 A		15-08-1989
			US	4963536 A		16-10-1990
WO 9744315	A	27-11-1997	AU	2680397 A		09-12-1997
			CN	1219166 A		09-06-1999
			CZ	9803668 A		17-02-1999
			EP	0901466 A		17-03-1999
			NO	985326 A		14-01-1999
			PL	329929 A		26-04-1999
EP 877018	A	11-11-1998	DE	19719621 A		12-11-1998
			AU	6482398 A		12-11-1998
			BR	9801606 A		18-05-1999
			CA	2237099 A		09-11-1998
			CZ	9801438 A		11-11-1998
			HU	9801044 A		28-06-1999
			JP	11060551 A		02-03-1999
			PL	326216 A		23-11-1998
EP 877019	A	11-11-1998	DE	19719585 A		12-11-1998
			DE	19719428 A		19-11-1998
			AU	6482498 A		12-11-1998
			BR	9801604 A		08-06-1999
			CA	2237052 A		09-11-1998
			CZ	9801439 A		11-11-1998
			HU	9801045 A		28-06-1999
			JP	11228529 A		24-08-1999
			PL	326218 A		23-11-1998