



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 28 375 T2** 2005.02.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 871 439 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 28 375.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/00264**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 901 388.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/024117**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.01.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **10.07.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.10.1998**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **31.03.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.02.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/19**

C07C 259/04, C07C 317/44, C07D 317/62

(30) Unionspriorität:

9484 P 02.01.1996 US

(73) Patentinhaber:

**Aventis Pharmaceuticals Inc., Bridgewater, N.J.,
US**

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**GRONEBERG, D., Robert, Collegeville, US;
NEUENSCHWANDER, W., Kent, Schwenksville,
US; DJURIC, W., Stevan, Libertyville, US;
MCGEEHAN, M., Gerard, Chester Springs, US;
BURNS, J., Christopher, Rosemont, US; CONDON,
M., Steven, Chester Springs, US; MORRISSETTE,
M., Matthew, Pottstown, US; SALVINO, M., Joseph,
Schwenksville, US; SCOTese, C., Anthony, King
of Prussia, US; ULLRICH, W., John,
Schwenksville, US**

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE (ARYL, HETEROARYL, ARYLMETHYL ODER HETEROARYLMETHYL) HYDRO-
XAMISAEUREVERBINDUNGEN**

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

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

Beschreibung

Bereich der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft (Aryl, Heteroaryl, Arylmethyl oder Heteroarylmethyl)-Hydroxamsäureverbindungen, ihre Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, und ihre pharmazeutische Verwendung bei der Behandlung von Krankheitszuständen im Zusammenhang mit Proteinen, die zelluläre Aktivität vermitteln, die moduliert werden können durch die Hemmung einer Matrixmetalloproteinase (MMP), von Tumornekrosefaktor (TNF) oder einer zyklischen AMP-Phosphodiesterase oder damit zusammenhängender Proteine, die zelluläre Aktivität vermitteln. Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem Intermediate, die bei der Herstellung der (Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroaralkyl)-Hydroxamsäureverbindungen nützlich sind.

[0002] Krankheitszustände in Verbindung mit anomal hohen physiologischen Konzentrationen von Cytokinen wie TNF sind gemäß der Erfindung behandelbar. TNF ist ein bedeutendes proentzündliches Cytokin, das eine hämorrhagische Nekrose von Tumoren verursacht und weitere bedeutende biologische Aktivitäten aufweist. TNF wird unter anderem durch aktivierte Makrophagen, aktivierte T-Lymphozyten, natürliche Killerzellen, Mastzellen und Basophilen, Fibroblasten, Endothelzellen und Hirnastrozyten freigesetzt.

[0003] Die hauptsächlichen In-vivo-Wirkungen von TNF können grob als entzündlich und katabolisch eingestuft werden. Er wird als ein Mediator von endotoxischem Schock, Gelenk- und Atemwegentzündungen, Immunitätsmangelzuständen, Allograftabstoßung und in der mit malignen Krankheiten und einigen parasitischen Infektionen zusammenhängenden Kachexie angesehen. Angesichts des Zusammenhangs zwischen hohen Serumkonzentrationen von TNF und schlechter Prognose bei Sepsis, Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion und akutem Atemnotsyndrom und seiner Rolle in vielen anderen immunologischen Prozessen, wird dieser Faktor als ein bedeutender Mediator der allgemeinen Entzündung angesehen.

[0004] TNF instruiert oder aktiviert Neutrophilen, Eosinophilen, Fibroblasten und Endothelzellen dahingehend, gewebeschädigende Mediatoren freizusetzen. TNF aktiviert außerdem Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten dahingehend, die Produktion von koloniestimulierenden Faktoren und anderen proentzündlichen Cytokinen wie IL₁, IL₆, IL₈ und GM-CSF herbeizuführen, die in einigen Fällen die Endeffekte von TNF vermitteln. Die Fähigkeit von TNF zur Aktivierung von T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und verwandten Zellen spielt in der Entwicklung der Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) eine Rolle. Damit diese Zellen mit HIV infiziert werden und eine HIV-Replikation stattfinden kann, müssen die Zellen in einem aktivierten Zustand gehalten werden. Es hat sich gezeigt, dass Cytokine wie TNF die HIV-Replikation in Monozyten und Makrophagen aktivieren. Man nimmt an, dass die Merkmale eines endotoxischen Schocks wie Fieber, metabolische Azidose, Hypotension und intravaskuläre Koagulation durch die Wirkung von TNF auf den Hypothalamus und hinsichtlich der Reduzierung der Antikoagulansaktivität vaskulärer Endothelzellen vermittelt werden. Die mit bestimmten Krankheitszuständen zusammenhängende Kachexie wird durch indirekte Wirkungen auf den Proteinkatabolismus vermittelt. TNF fördert außerdem die Knochenresorption und akute Phasenproteinsynthese.

[0005] Die vorliegende Erörterung, die sich auf Krankheitszustände in Verbindung mit TNF bezieht, schließt Krankheitszustände, die mit der Produktion von TNF an sich zusammenhängen, und Krankheitszustände in Verbindung mit anderen Cytokinen ein, wie unter anderem IL-1 oder IL-6, die durch Assoziation mit TNF moduliert werden. Ein IL-1-assoziiierter Krankheitszustand, bei dem die IL-1 Produktion oder Wirkung verstärkt oder sekretiert wird als Reaktion auf TNF, würde daher als ein mit TNF zusammenhängender Krankheitszustand angesehen. TNF- α und TNF- β werden außerdem hierin, sofern nicht anders angegeben, kollektiv als „TNF“ bezeichnet, da es eine enge strukturelle Homologie zwischen TNF- α (Cachectin) und TNF- β (Lymphotoxin) gibt und beide ähnliche biologische Reaktionen hervorrufen und sich an den gleichen zellulären Rezeptor binden können.

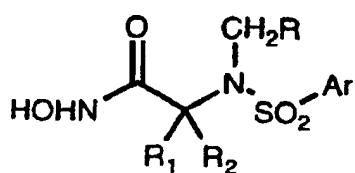
[0006] Krankheitszustände in Verbindung mit pathologischen Bedingungen, die durch die Hemmung von Enzymen moduliert werden, die mit sekundären zellulären Messengern assoziiert sind, wie zyklische AMP-Phosphodiesterase, sind gemäß der Erfindung ebenfalls behandelbar. Zyklische AMP-Phosphodiesterase ist ein wichtiges Enzym, das zyklische AMP-Konzentrationen reguliert und dadurch wiederum andere wichtige biologische Reaktionen reguliert. Die Fähigkeit zur Regulierung zyklischer AMP-Phosphodiesterase, einschließlich zyklischer AMP-Phosphodiesterase des Typs IV, spielt daher eine Rolle darin, dass verschiedene biologische Zustände behandelt werden können. Insbesondere werden Inhibitoren zyklischer AMP-Phosphodiesterase des Typs IV als Bronchodilatoren und Asthmaprophylaktika und als Mittel zur Hemmung einer Eosinophilen-

akkumulation und der Funktion von Eosinophilen und zur Behandlung anderer Krankheiten und Zustände angesehen, die gekennzeichnet sind durch eine Ätiologie, die eine morbide Eosinophilenakkumulation einschließt, oder diese aufweisen. Inhibitoren zyklischer AMP-Phosphodiesterase spielen außerdem eine Rolle in der Behandlung von Entzündungskrankheiten, proliferativen Hautkrankheiten und Leiden in Verbindung mit Hirnstoffwechselhemmung.

[0007] Krankheitszustände in Verbindung mit der Aktivität von Matrixmetalloproteinasen (MMP), insbesondere Kollagenase, Stromelysin und Gelatinase, oder wie von Schwartz MA, Van Wart HE, Prog. Med. Chem., 29, 271–334 (1992) beschrieben, sind gemäß der Erfindung behandelbar. Folglich stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I und Zusammensetzungen bereit, die Verbindungen der Formel I enthalten, die in einem Verfahren zur Behandlung eines Patienten von Nutzen sind, der unter Zuständen leidet oder diesen ausgesetzt ist, die durch die Verabreichung eines Inhibitors einer MMP gelindert oder verhindert werden können. Erfindungsgemäße Verbindungen sind zum Beispiel zur Hemmung eines Bindegewebszerfalls und in der Behandlung oder Prophylaxe von Leiden nützlich, die einen solchen Gewebszerfall beinhalten, wie zum Beispiel Rheumatoidarthritis, Osteoarthritis, Osteopenie wie Osteoporose, Periodontitis, Gingivitis, Hornhaut-, Epidermis- oder Magenulzeration und Tumormetastase, Invasion und Wachstum. Erfindungsgemäße Verbindungen können als MMP-Inhibitoren auch die Produktion von TNF hemmen, (Mohler et al., Nature, 370, 218–220 (1994); Gearing AJH et al., Nature, 370, 555–557 (1994); McGeehan GM et al., Nature, 370, 558–561 (1994)) und sind somit in der Behandlung oder Prophylaxe von Leiden hilfreich, bei denen angenommen wird, dass die Hemmung der Produktion oder Wirkung von TNF für die Behandlung oder Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit nachteiligen Mengen von TNF zusammenhängen, wie oben beschrieben, möglicherweise von Nutzen ist.

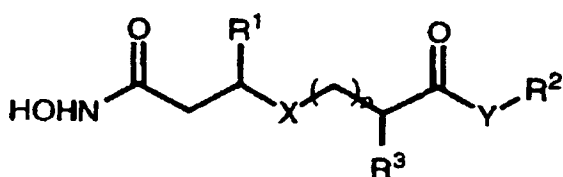
Berichtete Entwicklungen

[0008] Die EP-Patentanmeldungspublikation Nr. 606046-A1 betrifft eine Verbindung der Formel



ist ein Matrixmetalloproteinase-Inhibitor, der zur Behandlung von Rheumatoidarthritis, Gewebsulzeration, Knochenleiden, Tumormetastase und HIV-Infektion nützlich ist. Diese Quelle offenbart nicht und lässt nicht darauf schließen, dass die Verbindung TNF hemmt.

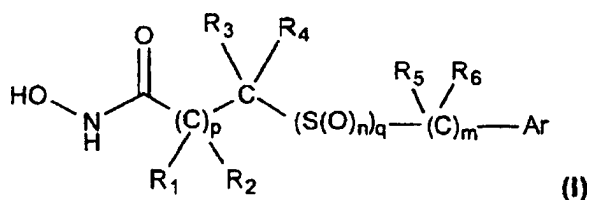
[0009] Die japanische Patentanmeldungspublikation Nr. JP07196598-A offenbart, dass eine Verbindung der Formel



bei der R^1 eine Alkylgruppe repräsentiert; R^2 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe oder Benzylgruppe repräsentiert; R^3 ein Wasserstoffatom oder niedere Alkylgruppe repräsentiert; X ein Schwefelatom, eine Sulfinylgruppe oder eine Sulfonylgruppe repräsentieren kann; Y ein Sauerstoffatom oder NH repräsentiert; und n eine ganze Zahl zwischen 1 und 3 repräsentiert, ein Kollagenaseinhibitor ist, der zur Behandlung und Vermeidung von Rheumatoidarthritis, Osteoarthritis, neoplastischer Infiltration und Knochenresorption nützlich ist. Diese Quelle offenbart nicht und lässt nicht darauf schließen, dass die Verbindung TNF hemmt.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0010] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I:



wobei

R₁ Folgendes ist: Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, optional substituiertes Alkenyl, optional substituiertes Cycloalkyl, optional substituiertes Cycloalkenyl, optional substituiertes Aryl, optional substituiertes Heteroaryl, optional substituiertes Aralkyl, optional substituiertes Heteroaralkyl, optional substituiertes Aralkyloxyalkyl, optional substituiertes Aryloxyalkyl, Hydroxy, optional substituiertes Alkoxy, optional substituiertes Aryloxy, optional substituiertes Aralkyloxy, Y³Y⁹N-, Y¹Y²NCO-Alkyl, Aryl-SO₂Y¹N-Alkyl, Arylsulfanylalkyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonylalkyl, Cyclocarbamoylalkyl oder Imidalkyl;

R₂ und R₄ unabhängig Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl sind, oder R₄ optional substituiertes Aryl oder optional substituiertes Heteroaryl ist, oder R₂ und R₄ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, durch die R₂ und R₄ verbunden sind, optional substituiertes Cycloalkyl oder optional substituiertes Cycloalkenyl bilden, oder R₁ und R₂ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, durch die R₁ und R₂ verbunden sind, optional substituiertes Cycloalkyl bilden;

R₃ Phenylbutyl ist;

Ar optional substituiertes Aryl oder optional substituiertes Heteroaryl ist;

Y¹ und Y² unabhängig Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, optional substituiertes Aryl oder optional substituiertes Aralkyl sind, oder Y¹ und Y² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das Y¹ und Y² angelagert sind, ein optional substituiertes Heterocyclyl bilden;

Y³ und Y⁹ unabhängig Y¹ und Y² oder optional substituiertes Acyl, optional substituiertes Aroyl, optional substituiertes Aralkyloxycarbonyl, optional substituiertes Heteroaralkyloxycarbonyl oder optional substituiertes Alkoxycarbonyl sind;

n 0, 1 oder 2 ist;

m 0 ist;

p 1 ist; und

q 1 ist,

oder ein n-Oxid davon, Solvat davon, Hydrat davon oder pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

[0011] Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen nützliche Eigenschaften, insbesondere pharmazeutische Eigenschaften, auf. Sie sind vor allem zur Hemmung der Produktion oder physiologischer Effekte von TNF bei der Behandlung eines Patienten von Nutzen, der an einem Krankheitszustand in Verbindung mit einem physiologisch nachteiligen Überschuss an Tumornekrosefaktor (TNF) leidet. Erfindungsgemäße Verbindungen hemmen außerdem zyklische AMP-Phosphodiesterase und sind in der Behandlung eines Krankheitszustandes in Verbindung mit pathologischen Leiden nützlich, die durch Hemmen der zyklischen AMP-Phosphodiesterase moduliert werden, wobei solche Krankheitszustände Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten beinhalten, insbesondere zyklische AMP-Phosphodiesterase des Typs IV. Erfindungsgemäße Verbindungen hemmen außerdem Matrixmetalloproteinasen und sind zur Behandlung eines Krankheitszustandes in Verbindung mit pathologischen Leiden nützlich, die durch Hemmen von MMP moduliert werden, wobei solche Krankheitszustände Gewebszerfall und solche beinhalten, die mit einem physiologisch nachteiligen Überschuss an TNF zusammenhängen. Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch die pharmazeutische Verwendung der Verbindungen, pharmazeutischen Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, Intermediate, die dazu führen, sowie Verfahren zur Herstellung der Verbindungen und ihrer Intermediate.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0012] Die oben und in der gesamten Beschreibung der Erfindung verwendeten folgenden Begriffe haben, sofern nicht anders angegeben, die folgenden Bedeutungen.

Definitionen

[0013] „Patient“ beinhaltet sowohl menschliche als auch andere Säugetiere.

[0014] „Alkyl“ bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die gerade oder verzweigt sein kann, mit etwa 1 bis 15 Kohlenstoffatomen in der Kette. Bevorzugte Alkylgruppen haben 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette. Verzweigt bedeutet, dass eine oder mehrere niedere Alkylgruppe(n) wie Methyl, Ethyl oder Propyl

an eine lineare Alkylkette gebunden ist/sind. „Niederes Alkyl“ bedeutet etwa 1 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette, die gerade oder verzweigt sein kann. Die Alkylgruppe kann durch Hydroxy, Halo, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und/oder Heterocyclyl substituiert sein. Zu Alkylgruppen gehören zum Beispiel Methyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl und Dodecyl.

[0015] „Alkenyl“ bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält und die gerade oder verzweigt sein kann und etwa 2 bis etwa 15 Kohlenstoffatome in der Kette hat. Bevorzugte Alkenylgruppen haben 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette und bevorzugter etwa 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette. Verzweigt bedeutet, dass eine oder mehrere niedere Alkylgruppen wie Methyl, Ethyl oder Propyl an eine lineare Alkenylkette gebunden sind. „Niederes Alkenyl“ bedeutet etwa 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette, die gerade oder verzweigt sein kann. Die Alkenylgruppe kann durch Halo und/oder Cycloalkyl substituiert sein. Zu Alkenylgruppen gehören beispielsweise Ethenyl, Propenyl, n-Butenyl, i-Butenyl, 3-Methylbut-2-enyl, n-Pentenyl, Heptenyl, Octenyl, Cyclohexylbutenyl und Decenyl.

[0016] „Cycloalkyl“ bedeutet ein nichtaromatisches, mono- oder multizyklisches Ringsystem von etwa 3 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen. Zu bevorzugten monozyklischen Cycloalkylringen gehören Cyclopentyl, Fluorocyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl; bevorzugt wird Cyclopentyl. Die Cycloalkylgruppe kann durch Halo, Methylen ($H_2C=$), Alkyl, Aralkyl, Heteroaralkyl, kondensiertes Aryl und/oder kondensiertes Heteroaryl substituiert sein. Zu multizyklischen Cycloalkylringen gehören beispielsweise 1-Decalin, Adamant-(1- oder 2-)yl und Norbornyl.

[0017] „Cycloalkenyl“ bedeutet ein nichtaromatisches, mono- oder multizyklisches Ringsystem mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung und etwa 3 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen. Zu bevorzugten monozyklischen Cycloalkenylringen gehören Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl; bevorzugt wird Cyclopentenyl. Ein bevorzugter multizyklischer Cycloalkenylring ist Norbornylenyl. Die Cycloalkenylgruppe kann durch Halo, Methylen ($H_2C=$), Alkyl, Aralkyl und/oder Heteroaralkyl substituiert sein.

[0018] „Aryl“ bedeutet ein aromatisches, carbozyklisches Radikal, das etwa 6 bis etwa 10 Kohlenstoffatome enthält. Zu Aryl gehören beispielsweise Phenyl oder Naphthyl oder Phenyl oder Naphthyl, substituiert durch einen oder mehrere Arylgruppensubstituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können, wobei „Arylgruppensubstituent“ Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Carboxy, Acyl, Aroyl, Halo, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Acylamino, Aroylamino, Alkylsulfonfyl, Arylsulfonfyl, Alkylsulfanyl, Arylsulfanyl, Alkylthio, Arylthio, Aralkylthio, Oxyalkylenyloxy, Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- oder $Y^1Y^2NSO_2-$ beinhaltet, wobei Y^1 und Y^2 unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Aryl und Aralkyl sind. Zu bevorzugten Arylgruppensubstituenten gehören Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Acyl, Aroyl, Halo, Nitro, Cyano, Alkoxycarbonyl, Acylamino, Alkylthio, Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- oder $Y^1Y^2NSO_2-$, wobei Y^1 und Y^2 unabhängig Wasserstoff und Alkyl sind.

[0019] „Heteroaryl“ bedeutet ein etwa 5- bis etwa 10-gliedriges aromatisches, monozyklisches oder multizyklisches Kohlenwasserstoffringsystem, wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome in dem Ringsystem ein anderes Element als Kohlenstoff ist/sind, wie z.B.

[0020] Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Das „Heteroaryl“ kann auch durch einen oder mehrere Arylgruppensubstituenten substituiert sein. Zu Heteroarylgruppen gehören zum Beispiel Pyrazinyl, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinolinyl und Isochinolinyl. Zu bevorzugten Heteroarylgruppen gehören Pyrazinyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl.

[0021] „Heterocyclyl“ bedeutet ein etwa 4- bis etwa 10-gliedriges monozyklisches oder multizyklisches Ringsystem, wobei ein oder mehrere der Atome in dem Ringsystem ein anderes Element als Kohlenstoff ist/sind, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Das Heterocyclyl kann bei Bedarf durch einen oder mehrere Alkylgruppensubstituenten substituiert sein. Zu Heterocyclylanteilen gehören zum Beispiel Chinuclidin, Pentamethylensulfid, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiophenyl, Pyrrolidinyl oder Tetrahydrofuranlyl.

[0022] „Aralkyl“ bedeutet eine Aryl-Alkyl-Gruppe, bei der das Aryl und Alkyl der obigen Beschreibung entsprechen. Bevorzugte Aralkyle enthalten einen niederen Alkylanteil. Zu Aralkylgruppen gehören beispielsweise Benzyl, 2-Phenethyl und Naphthlenmethyl.

[0023] „Aralkenyl“ bedeutet eine Aryl-Alkenyl-Gruppe, bei der das Aryl und Alkenyl der obigen Beschreibung entsprechen. Bevorzugte Aralkenyle enthalten einen niederen Alkenylanteil. Zu Aralkenylgruppen gehören

zum Beispiel Styryl und Phenylallyl.

[0024] „Aralkynyl“ bedeutet eine Aryl-Alkynyl-Gruppe, bei der das Aryl und Alkynyl der obigen Beschreibung entsprechen. Bevorzugte Aralkynyle enthalten einen niederen Alkynylanteil. Eine Aralkynylgruppe ist zum Beispiel Phenylacetylenyl.

[0025] „Heteroaralkyl“ bedeutet eine Heteroaryl-Alkyl-Gruppe, bei der das Heteroaryl und Alkyl der obigen Beschreibung entsprechen. Bevorzugte Heteroaralkyle enthalten einen niederen Alkylanteil. Eine Heteroaralkylgruppe ist zum Beispiel 4-Pyridylmethyl.

[0026] „Heteroaralkenyl“ bedeutet eine Heteroaryl-Alkenyl-Gruppe, bei der das Heteroaryl und Alkenyl der obigen Beschreibung entsprechen. Bevorzugte Heteroaralkenyle enthalten einen niederen Alkenylanteil. Eine Aralkenylgruppe ist zum Beispiel 4-Pyridylvinyl.

[0027] „Heteroaralkynyl“ bedeutet eine Heteroaryl-Alkynyl-Gruppe, bei der das Heteroaryl und Alkynyl der obigen Beschreibung entsprechen. Bevorzugte Heteroaralkynyle enthalten einen niederen Alkynylanteil. Eine Heteroaralkynylgruppe ist zum Beispiel 4-Pyridylethynyl.

[0028] „Heterocyclalkyl“ bedeutet eine Heterocyclalkyl-Gruppe, bei der das Heterocyclalkyl und Alkyl der obigen Beschreibung entsprechen. Bevorzugte Heterocyclalkyle enthalten einen niederen Alkylanteil. Eine Heteroaralkylgruppe ist z.B. Tetrahydropyranylmethyl.

[0029] „Heterocyclalkyloxyalkyl“ bedeutet eine Heterocyclalkyl-O-Alkyl-Gruppe, bei der die Heterocyclalkyl- und Alkylgruppen unabhängig der obigen Beschreibung entsprechen. Eine Heteroaralkylgruppe ist zum Beispiel Tetrahydropyranylmethyloxymethyl.

[0030] „Hydroxysubstituiertes Alkyl“ bedeutet eine HO-Alkyl-Gruppe, bei der das Alkyl der obigen Definition entspricht. Bevorzugte Hydroxyalkyle enthalten niederes Alkyl. Zu Hydroxyalkylgruppen gehören beispielsweise Hydroxymethyl und 2-Hydroxyethyl.

[0031] „Acyl“ bedeutet eine H-CO- oder Alkyl-CO-Gruppe, bei der die Alkylgruppe der obigen Beschreibung entspricht. Bevorzugte Acyle enthalten ein niederes Alkyl. Zu Acylgruppen gehören beispielsweise Formyl, Acetyl, Propanoyl, 2-Methylpropanoyl, Butanoyl und Palmitoyl.

[0032] „Aroyl“ bedeutet eine Aryl-CO-Gruppe, bei der die Alkylgruppe der obigen Beschreibung entspricht. Zu Beispielen für diese Gruppe gehören Benzoyl und 1- und 2-Naphthoyl.

[0033] „Alkoxy“ bedeutet eine Alkyl-O-Gruppe, bei der die Alkylgruppe der obigen Beschreibung entspricht. Zu Alkoxygruppen gehören beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy und Heptoxy.

[0034] „Cycloalkyloxy“ bedeutet eine Cycloalkyl-O-Gruppe, bei der die Cycloalkylgruppe der obigen Beschreibung entspricht. Zu Cycloalkyloxygruppen gehören beispielsweise Cyclopentyloxy und Cyclohexyloxy.

[0035] „Alkoxyalkyl“ bedeutet eine Alkyl-O-Alkyl-Gruppe, bei der die Alkylgruppen unabhängig der obigen Beschreibung entsprechen. Zu Alkoxygruppen gehören beispielsweise Methoxyethyl, Ethoxymethyl, n-Butoxymethyl und Cyclopentylmethyloxyethyl.

[0036] „Aryloxy“ bedeutet eine Aryl-O-Gruppe, bei der die Arylgruppe der obigen Beschreibung entspricht. Zu Aryloxygruppen gehören beispielsweise Phenoxy und Naphthoxy.

[0037] „Aralkyloxy“ bedeutet eine Aralkyl-O-Gruppe, bei der die Aralkylgruppe der obigen Beschreibung entspricht. Zu Aralkyloxygruppen gehören beispielsweise Benzyloxy und 1- oder 2-Naphthalenmethoxy.

[0038] „Aralkyloxyalkyl“ bedeutet eine Aralkyl-O-Alkyl-Gruppe, bei der die Aralkyl- und Alkyl-Gruppen der obigen Beschreibung entsprechen. Eine Aralkyloxyalkylgruppe ist zum Beispiel Benzyloxyethyl.

[0039] „Aralkyloxyalkenyl“ bedeutet eine Aralkyl-O-Alkenyl-Gruppe, bei der die Aralkyl- und Alkenyl-Gruppen der obigen Beschreibung entsprechen. Eine Aralkyloxyalkenylgruppe ist zum Beispiel 3-Benzyloxyallyl.

[0040] „Aryloxyalkyl“ bedeutet eine Aryl-O-Alkyl-Gruppe, bei der die Aryl- oder Alkyl-Gruppen der obigen Be-

schreibung entsprechen. Eine Aryloxyalkylgruppe ist zum Beispiel Phenoxypropyl.

[0041] „Aryloxyalkenyl“ bedeutet eine Aryl-O-Alkenyl-Gruppe, bei der die Aryl- oder Alkenyl-Gruppen der obigen Beschreibung entsprechen. Eine Aryloxyalkenylgruppe ist zum Beispiel Phenoxyallyl.

[0042] „Heteroaralkyloxy“ bedeutet eine Heteroaralkyl-O-Gruppe, bei der die Heteroaralkylgruppe der obigen Beschreibung entspricht. Eine Heteroaralkyloxygruppe ist zum Beispiel 4-Pyridylmethyloxy.

[0043] „Heteroaralkyloxyalkyl“ bedeutet eine Heteroaralkyl-O-Alkyl-Gruppe, bei der die Heteroaralkyl- und Alkylgruppen der obigen Beschreibung entsprechen. Eine Heteroaralkyloxygruppe ist z.B. 4-Pyridylmethyloxyethyl.

[0044] „Heteroaralkyloxyalkenyl“ bedeutet eine Heteroaralkyl-O-Alkenyl-Gruppe, bei der die Heteroaralkyl- und Alkenylgruppen der obigen Beschreibung entsprechen. Eine Heteroaralkyloxyalkenylgruppe ist zum Beispiel 4-Pyridylmethyloxyallyl.

[0045] „Alkylthio“ bedeutet eine Alkyl-S-Gruppe, bei der die Alkylgruppe der obigen Beschreibung entspricht. Zu Alkylthiogruppen gehören beispielsweise Methylthio, Ethylthio, i-Propylthio und Heptylthio.

[0046] „Arylthio“ bedeutet eine Aryl-S-Gruppe, bei der die Arylgruppe der obigen Beschreibung entspricht. Zu Arylthio-Gruppen gehören zum Beispiel Phenylthio und Naphthylthio.

[0047] „Aralkylthio“ bedeutet eine Aralkyl-S-Gruppe, bei der die Aralkylgruppe der obigen Beschreibung entspricht. Eine Aralkylthiogruppe ist zum Beispiel Benzylthio.

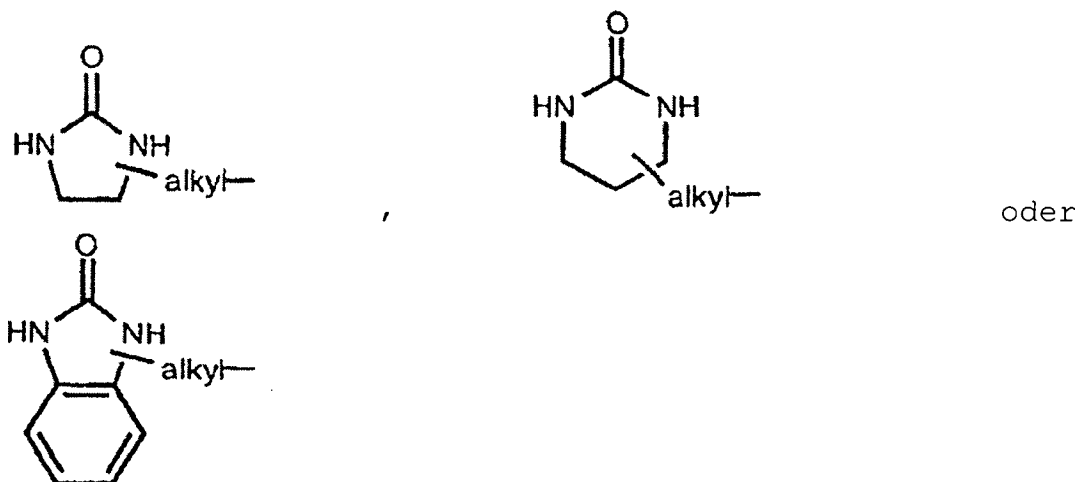
[0048] „Oxyalkylenyloxy“ bedeutet eine -O-niedere Alkyl-O-Gruppe, bei der die niedere Alkylgruppe der obigen Beschreibung entspricht. Eine Alkylendioxygruppe ist zum Beispiel -O-CH₂-O-.

[0049] „Cyclocarbamoylalkyl“ bedeutet eine Verbindung der Formel



bei der die Cyclocarbamoylgruppe aus dem Oxooxazaheterocyclyl-Ringanteil besteht und die Alkylgruppe der obigen Beschreibung entspricht. Der Alkylanteil kann an das Carbamoyl entweder durch ein Kohlenstoffatom oder das Stickstoffatom des Carbamoylanteils angelagert sein. Eine Cyclocarbamoylalkylgruppe ist z.B. N-Oxazolidinylpropyl.

[0050] „Imidalkyl“ bedeutet eine Verbindung der Formel



wobei die Imidgruppe aus dem Oxodiazaheterocyclyl-Ringanteil besteht und die Alkylgruppe der obigen Be-

schreibung entspricht. Der Alkylanteil kann an das Carbamoyl entweder durch ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom des Carbamoylanteils angelagert sein. Eine Imidalkylgruppe ist zum Beispiel n-Phthalimidpropyl.

[0051] „Y¹Y²N-“ bedeutet eine substituierte oder nichtsubstituierte Aminogruppe, wobei Y¹ und Y² der obigen Beschreibung entsprechen. Zu dieser Gruppe gehören zum Beispiel Amino(H₂N-), Methylamino, Ethylmethylamino, Dimethylamino und Diethylamino.

[0052] „Alkoxy-carbonyl“ bedeutet eine Alkyl-O-CO-Gruppe. Zu Alkoxy-carbonylgruppen gehören beispielsweise Methoxy- und Ethoxy-carbonyl.

[0053] „Aryloxy-carbonyl“ bedeutet eine Aryl-O-CO-Gruppe. Zu Aryloxy-carbonylgruppen gehören beispielsweise Phenoxy- und Naphthoxy-carbonyl.

[0054] „Aralkoxy-carbonyl“ bedeutet eine Aralkyl-O-CO-Gruppe. Eine Aralkoxy-carbonylgruppe ist z.B. Benzyl-oxycarbonyl.

[0055] „Y¹Y²NCO-“ bedeutet eine substituierte oder nichtsubstituierte Carbamoylgruppe, wobei Y¹ und Y² der obigen Beschreibung entsprechen. Zu dieser Gruppe gehören beispielsweise Carbamoyl (H₂NCO-) und Dimethylaminocarbamoyl (Me₂NCO-).

[0056] „Y¹Y²NSO₂-“ bedeutet eine substituierte oder nichtsubstituierte Sulfamoylgruppe, wobei Y¹ und Y² der obigen Beschreibung entsprechen. Zu dieser Gruppe gehören z.B. Aminosulfamoyl (H₂NSO₂-) und Dimethylaminosulfamoyl (Me₂NSO₂-).

[0057] „Acylamino“ ist eine Acyl-NH-Gruppe, wobei Acyl der hierin enthaltenen Definition entspricht. „Aroylamino“ ist eine Aroyl-NH-Gruppe, wobei Aroyl der hierin enthaltenen Definition entspricht. „Alkylsulfonyl“ bedeutet eine Alkyl-SO₂-Gruppe. Bevorzugte Gruppen sind solche, bei denen die Alkylgruppe niederes Alkyl ist.

[0058] „Alkylsulfinyl“ bedeutet eine Alkyl-SO-Gruppe. Bevorzugte Gruppen sind solche, bei denen die Alkylgruppe niederes Alkyl ist.

[0059] „Arylsulfonyl“ bedeutet eine Aryl-SO₂-Gruppe. „Arylsulfinyl“ bedeutet eine Aryl-SO-Gruppe. „Halo“ bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0060] Bevorzugt werden Fluor, Chlor oder Brom, wobei Fluor und Chlor am meisten bevorzugt werden.

Bevorzugte Ausgestaltungen

[0061] Eine bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist die Verbindung der Formel I, wobei R₁ Folgendes ist: Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, optional substituiertes Alkenyl, optional substituiertes Cycloalkyl, Hydroxy, Y¹Y²N-, Arylsulfanylalkyl, Arylsulfinylalkyl oder Arylsulfonylalkyl;

R₂ und R₄ unabhängig Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl sind, oder R₄ optional substituiertes Aryl oder optional substituiertes Heteroaryl ist, oder R₂ und R₄ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, durch die R₂ und R₄ verbunden sind, optional substituiertes Cycloalkyl oder optional substituiertes Cycloalkenyl bilden, oder R₁ und R₂ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, durch die R₁ und R₂ verbunden sind, optional substituiertes Cycloalkyl bilden;

Ar optional substituiertes Aryl oder optional substituiertes Heteroaryl ist;

Y¹ und Y² unabhängig Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl oder optional substituiertes Aryl sind, oder Y¹ und Y² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das Y¹ und Y² angelagert sind, ein optional substituiertes Heterocycl bilden;

Y³ und Y⁴ unabhängig Y¹ und Y² oder optional substituiertes Aroyl oder optional substituiertes Aralkyloxy-carbonyl sind.

[0062] Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist die Verbindung, bei der R₁ optional substituiertes Alkyl, optional substituiertes Alkenyl, optional substituiertes Aralkyl oder optional substituiertes Heteroaralkyl ist.

[0063] Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist die Verbindung, bei der R₁ optional substituiertes Alkyl ist.

[0064] Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist die Verbindung, bei der R₁ Hydroxy ist. Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist die Verbindung, bei der R₁ Y¹Y²N- ist und Y¹ oder Y² Wasserstoff sind.

[0065] Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist die Verbindung, bei der R₂ Wasserstoff ist.

[0066] Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist die Verbindung, bei der R₁ und R₂ optional substituiertes Alkyl sind.

[0067] Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist die Verbindung, bei der R₄ Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl ist.

[0068] Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist die Verbindung, bei der R₄ optional substituiertes Alkyl ist.

[0069] Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist die Verbindung, bei der Ar optional substituiertes Aryl ist; bevorzugt wird 4-Methoxyphenyl oder 3,4-Dimethoxyphenyl.

[0070] Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist die Verbindung, bei der n 0 oder 2 ist. Für die erfindungsgemäße Verwendung bevorzugte Verbindungen sind ausgewählt aus den folgenden Gattungen:

A 7-Phenyl-3-phenylsulfonylheptansäurehydroxyamid;
 B 7-Phenyl-3-phenylsulfanylheptansäurehydroxyamid;
 C 3-(4-Acetoamidophenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 D 3-(4-Acetoamidophenylsulfanyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 E 3-(2-Naphthalenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 F 3-(2-Naphthalenylsulfanyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 G 3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 H 3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 S 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-methyl-7-phenylheptansäurehydroxamid;
 T 3-(4-Methoxybenzolsulfanyl)-3-methyl-7-phenylheptansäurehydroxamid;
 AC 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-ethyl-7-phenylheptansäurehydroxamid;
 AD 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3,7-diphenylheptansäurehydroxamid;
 AH (2R*,3R*)-2-Amino-3-(4-methoxybenzol)sulfonyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 AM N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)thio-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptanamid;
 AN N-Hydroxy-2-(1-propan-3-yl)-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid;
 AS (-)-(2S,3R)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid;
 AT (+)-(2S,3R)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid;
 AU (-)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptanamid;
 AV (+)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptanamid;
 BF 3-(R*)-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-(S*)isopropyl-7-phenylheptansäurehydroxamid;
 BG 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfanyl)-2-isopropyl-7-phenylheptansäurehydroxamid;
 BH (+)-(2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 BI (+)-(2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 BJ (+)-(2R,3S)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 BK (+)-(2R,3S)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 BN 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 BO 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 BP 3-(4-Methoxybenzolsulfanyl)-7-phenylheptansäurehydroxamid;
 BQ (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid;
 BR (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid;
 BS (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfinyl-7-phenylheptanamid;
 BT (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanamid;
 BU (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanamid;
 BV (-)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid;
 BW (+)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid;
 BX (±)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptansäurehydroxyamid;
 BY (±)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptansäurehydroxyamid;
 BZ (2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanyl-ethyl)heptansäurehydroxyamid;
 CA (±)-(2R*,3S*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(benzolsulfonylmethyl)heptansäurehydroxyamid;
 CB (±)-(2R*,3S*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(phenylsulfanylmethyl)heptansäurehydroxyamid;

CC (±)-2-Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 CD (±)-3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 CE (±)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 DF 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(4-phenylbutyl)heptansäurehydroxyamid;
 DH 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(3-phenylpropyl)heptansäurehydroxyamid;
 DI 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-isopropyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 DJ 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-isobutyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 DK 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-propylheptansäurehydroxyamid;
 DL 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(4-phenylbutyl)heptansäurehydroxyamid;
 DM 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 DN 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-benzolsulfonylethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 DO 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(5-phenylpentyl)heptansäurehydroxyamid;
 EW (+)-3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 EX (-)-3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 EY (-)-(2S,3S)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 EZ (-)-(2S,3S)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 FA (-)-(2S,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid; und
 FB (-)-(2S,3R)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid.

[0071] Zu bevorzugteren Verbindungen gehören G, AU, BF, BH-BK, BN-BO, BQ, BS, BV-BW, CA, DI, DM-DN, EW-EZ und FA-FB.

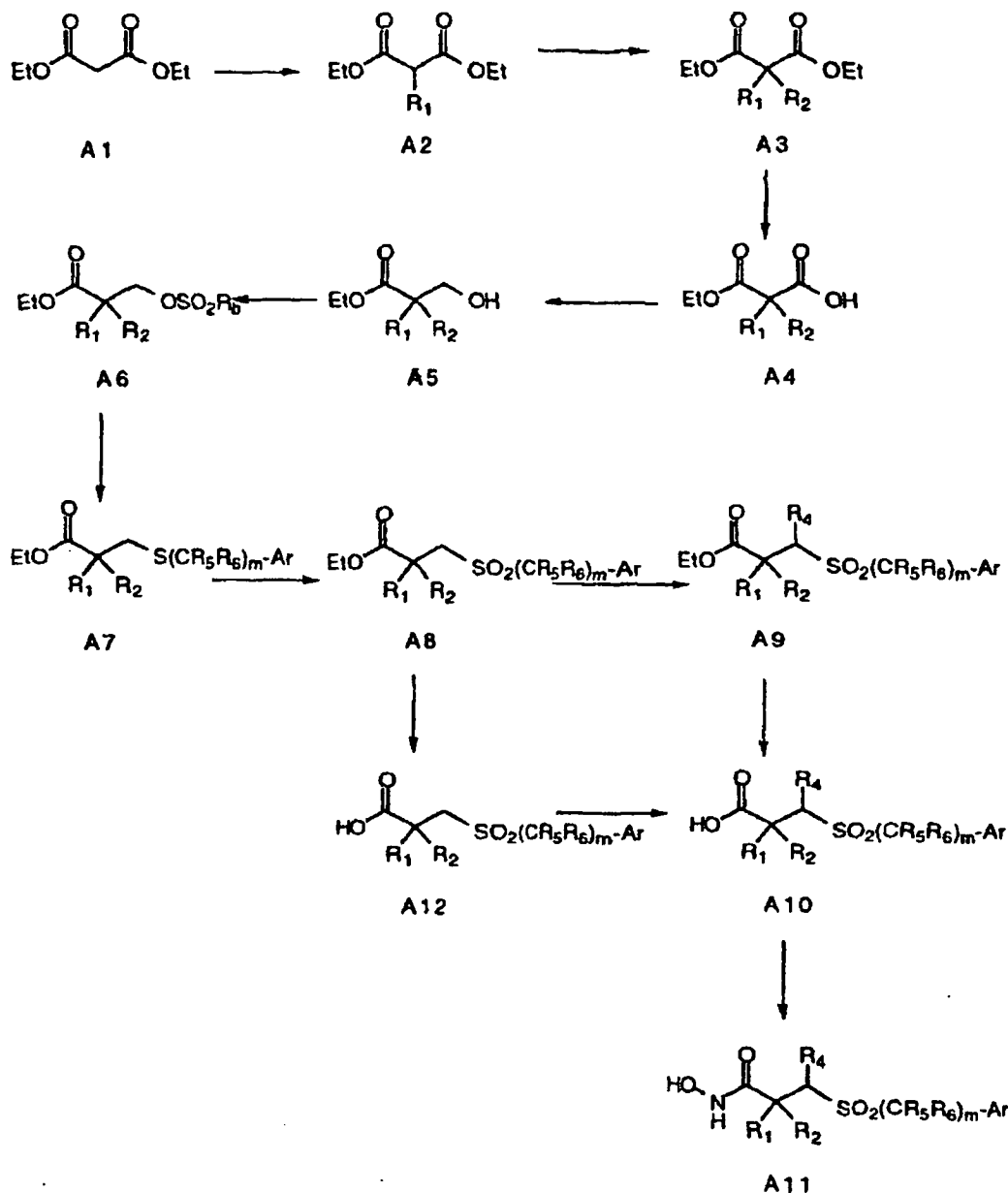
[0072] Die Buchstaben A bis FB wurden den Verbindungen für eine leichtere Bezugnahme in der vorliegenden Spezifikation zugeordnet.

[0073] Verbindungen der Formel I können durch die Anwendung oder Anpassung bekannter Verfahren hergestellt werden, d.h. Verfahren, die bisher angewendet wurden oder in der Literatur beschrieben sind.

[0074] Allgemeine Verfahren, zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen können auch wie in den folgenden Schemata beschrieben hergestellt werden. Die Variablen in den Schemata entsprechen der obigen Beschreibung, sofern nicht anders angegeben.

[0075] Eine Methode zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere α,α -disubstituierte Analoge, ist im Schema A dargestellt.

SCHEMA A



[0076] Ein Dialkylmalonat wie Diethyl (A1) oder Dimethyl kann zum Beispiel mit einem angemessenen Alkylhalogenid ($-\text{Cl}$, $\text{R}_1\text{-I}$, $\text{R}_1\text{-Br}$, vorzugsweise $\text{R}_1\text{-I}$, $\text{R}_1\text{-Br}$) und einer geeigneten Base wie Carbonat (wie z.B. Natrium- oder Calciumcarbonat), Hydroxid (wie Natrium- oder Kaliumhydroxid) oder Alkoxid (wie Natriummethoxid oder -ethoxid) in einem polaren Lösungsmittel wie Ethanol bei etwa 20 bis etwa 90°C monoalkyliert werden, um A2 zu erhalten.

[0077] A2 kann dann mit einem anderen angemessenen Alkylhalogenid ($\text{R}_2\text{-Cl}$, $\text{R}_2\text{-I}$, $\text{R}_2\text{-Br}$, vorzugsweise $\text{R}_2\text{-I}$, $\text{R}_2\text{-Br}$) und ähnlichen Reaktionsbedingungen wie in der ersten Alkylierung alkyliert werden, um A3 zu erhalten.

[0078] A3 wird dann zur entsprechenden Monosäure (A4) entschützt, indem ein Äquivalent von Hydroxid (wie Natrium- oder Kaliumhydroxid) in einem wässrigen Alkohol- oder Tetrahydrofuranlösungsmittel bei etwa 20 bis etwa 90°C verwendet wird.

[0079] Der Säureanteil von A4 wird dann selektiv mit Diboran in einem organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei etwa 0 bis etwa 40°C reduziert, um den Alkohol (A5) zu erhalten.

[0080] A5 wird dann mit einem Sulfonylchlorid (ClSO_2R_b) wie p-Toluolsulfonylchlorid, Methansulfonylchlorid oder Trifluormethansulfonylchlorid und einer geeigneten Base wie Pyridin oder Triethylamin in einem organi-

schen Lösungsmittel zum entsprechenden Sulfonatester (A6) umgewandelt.

[0081] Der Sulfonatester wird dann mit einem Thiol in Anwesenheit einer Trialkylaminbase oder einem Hydroxid zur Reaktion gebracht, um ein Sulfid (A7) zu erhalten.

[0082] Das Sulfid wird dann unter Verwendung von mindestens zwei Äquivalenten eines Oxydationsmittels wie Oxon, m-Chlorperbenzoesäure oder Hydrogenperoxid zu einem Sulfon (A8) oxydiert.

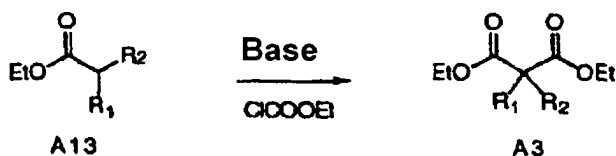
[0083] Wenn A8 α,α -disubstituiert ist, dann kann das Sulfon mit einem Alkyljodid oder -bromid unter Verwendung einer Base wie Lithiumdiisopropylamin, Lithium-bis(trimethylsilyl)amin, Natrium-bis(trimethylsilyl)amin oder n-Butyllithium in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Hexamethylphosphoramid, Diethylether, Dimethoxyethan oder einer Kombination davon bei etwa -75 bis etwa 20°C alkyliert werden, um A9 zu erhalten.

[0084] A8 und A9 werden dann mit Hydroxid in einem wässrigen Alkohol- oder Tetrahydrofuranlösungsmittel bei etwa 20 bis etwa 90°C jeweils zu den entsprechenden Säuren A12 und A10 umgewandelt.

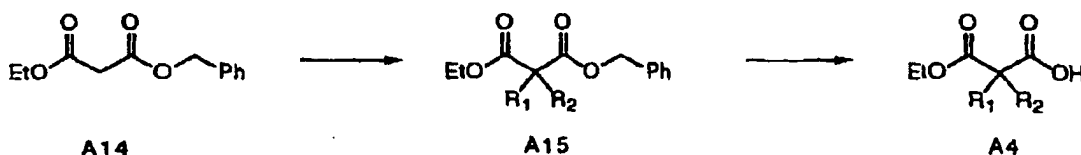
[0085] A10 wird dann unter Anwendung standardmäßiger Peptidkopplungsverfahren mit einem O-geschützten Hydroxylamin wie O-Trimethylsilylhydroxylamin, O-t-Butyldimethylsilylhydroxylamin, O-Tetrahydropyranylhydroxylamin reagiert, gefolgt von einer Säurebehandlung, um die Hydroxamsäure A11 zu erhalten.

[0086] Eine alternative Sequenz zur Herstellung von A10 schließt die Alkylierung von A12 mit einem Alkyljodid oder -bromid unter Verwendung von zwei Äquivalenten einer Base wie Lithiumdiisopropylamin, Lithium-bis(trimethylsilyl)amin, Natrium-bis(trimethylsilyl)amin oder Butyllithium in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Hexamethylphosphoramid, Diethylether, Dimethoxyethan oder eine Kombination davon bei etwa 75 bis etwa 20°C ein, um A10 zu erhalten.

[0087] Eine alternative Sequenz zur Herstellung von A3, insbesondere bei der R_1 Aryl oder Heteroaryl, ist von A13 durch eine Behandlung mit einer geeigneten Base wie Tritylnatrium, Lithiumdiisopropylamin, Lithium-bis(trimethylsilyl)amin oder Natrium-bis(trimethylsilyl)amin, gefolgt von einem Chlorameisensäureester, bei etwa -78 bis etwa 25°C .

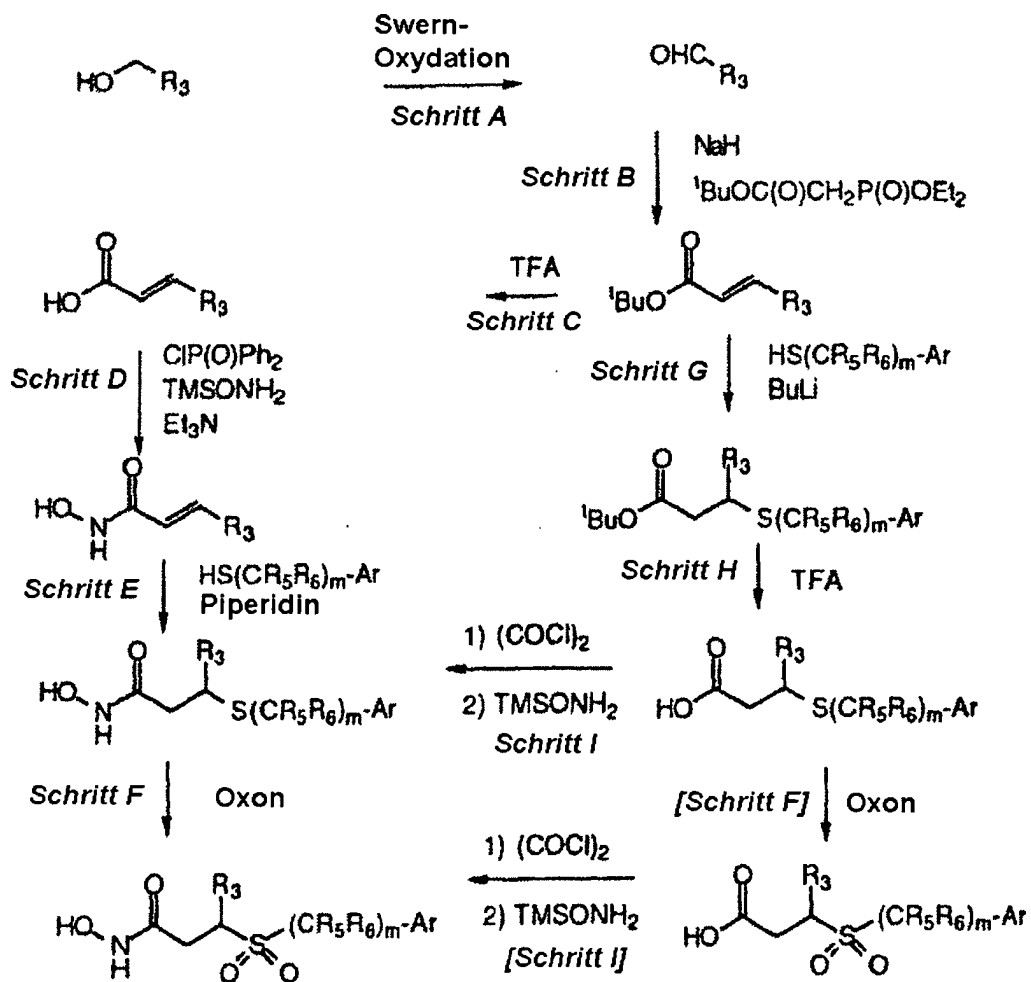


[0088] Eine alternative Sequenz zur Herstellung von A4 schließt ein gemischtes Estermalonat wie Benzylethylmalonat (A14) ein. Eine sequentielle Alkylierung unter Verwendung von Alkylhalogenid ($R_1\text{-I}$, $R_1\text{-Br}$) und anschließend ($R_2\text{-I}$, $R_2\text{-Br}$) und einer geeigneten Base wie Carbonat, Natriumhydrid, Hydroxid oder Alkoxid in einem polaren Lösungsmittel wie Ethanol bei etwa 20 bis etwa 90°C kann A15 hervorbringen. Eine Schutzauhebung des Benzylesters zur Monosäure A4 kann durch eine katalytische Hydrierung erreicht werden.



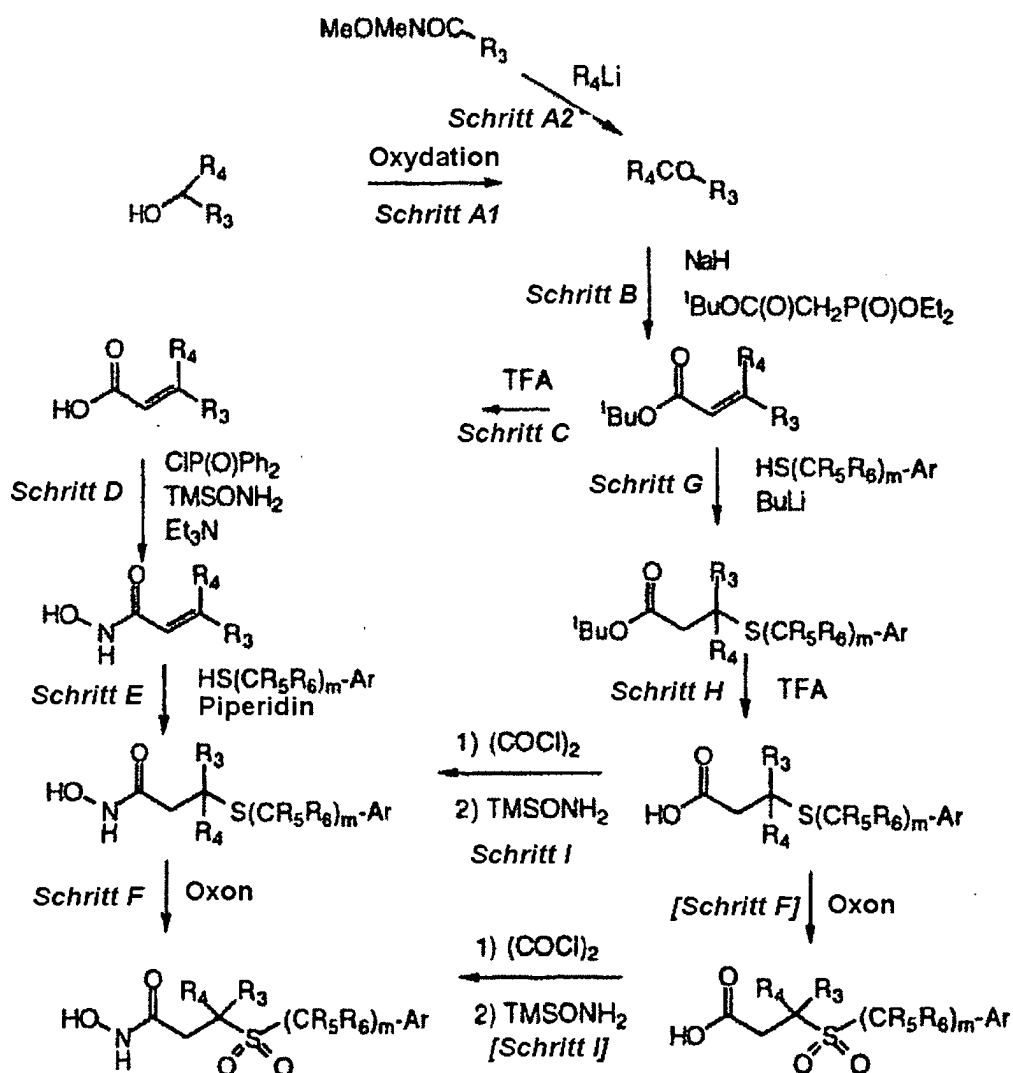
[0089] Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen ist in Schema B dargestellt.

SCHEMA B



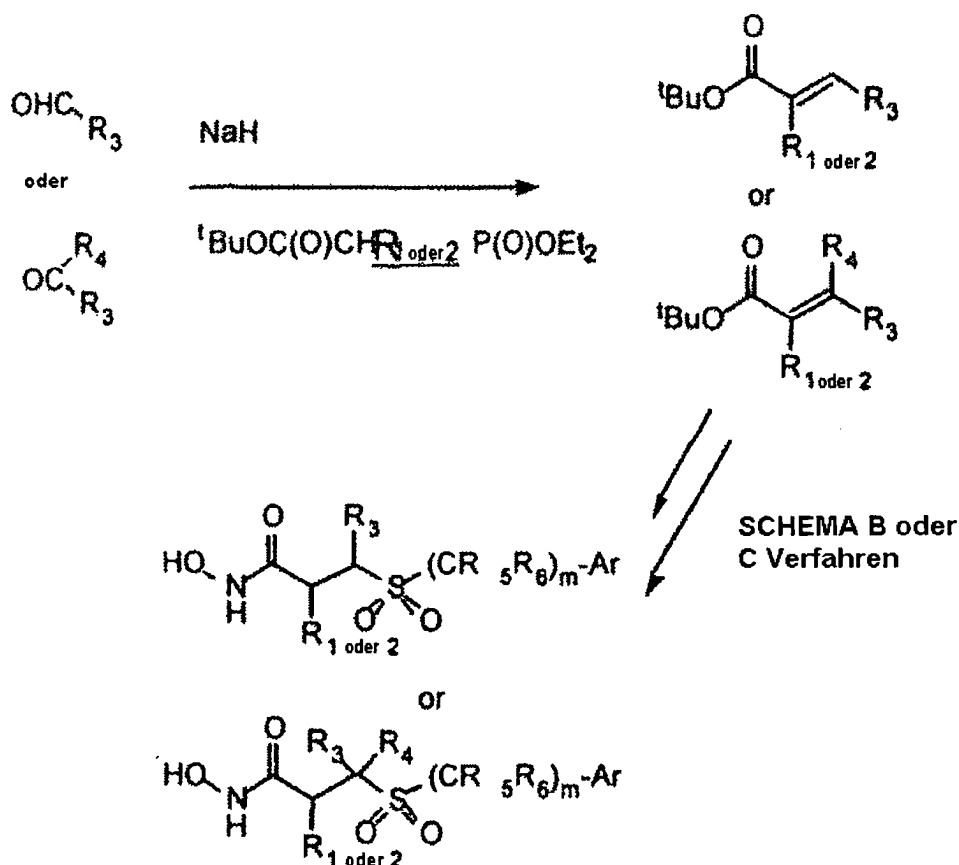
[0090] Ein weiteres Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen ist in Schema C dargestellt.

SCHEMA C

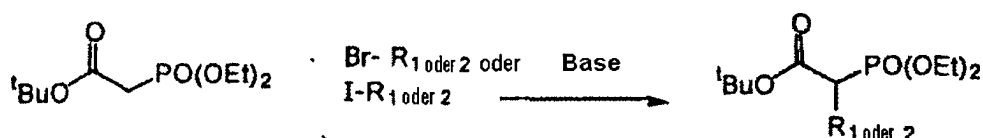


[0091] Gemäß den in Schema B oder C dargestellten Verfahren, mit der Ausnahme, dass das t-Butyldiethylphosphonoacetat in Schritt B durch ein substituiertes t-Butyldialkylphosphonoacetat substituiert wird, wird wie in Schema D dargestellt jeweils ein trisubstituiertes oder tetrasubstituiertes Olefin erzeugt. Diese Olefine können dann gemäß den restlichen Verfahren in Schema B oder C in eine α -substituierte Hydroxamsäure umgebildet werden.

Schema D

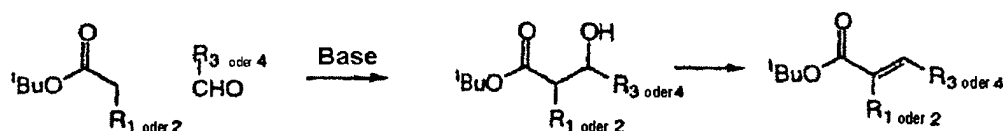


[0092] Als ein Beispiel kann gemäß Schema D, Schritt B, t-Butyldiethylphosphonopropionat zur Herstellung eines Hydroxyamids unter Anwendung der in Schema A beschriebenen restlichen Schritte verwendet werden. Darüber hinaus kann eine Reihe substituierter t-Butyldialkylphosphonoacetate durch die Alkylierung von t-Butyldiethylphosphonoacetat mit einem angemessenen Alkylhalogenid in Anwesenheit einer Base wie Natriumhydrid, Lithiumdiisopropylamin oder Natrium-bis(trimethylsilyl)amin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran hergestellt werden.



[0093] Diese Phosphonoacetate können dann in Schritt B von Schema D substituiert werden.

[0094] Eine alternative Herstellung trisubstituierter Olefine erfolgt über eine Aldolreaktion, der die Beseitigung des Alkohols folgt. Durch die Reaktion eines t-Butylesters mit einem Aldehyd in Anwesenheit einer geeigneten Base wie Lithiumdiisopropylamin, Lithium-bis(trimethylsilyl)amin, Natrium-bis(trimethylsilyl)amin oder Butyllithium in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Hexamethylphosphoramid, Diethylether, Dimethoxyethan oder einer Kombination davon bei etwa -75 bis etwa 20°C kann das Aldoladdukt erzeugt werden, das mit einem Sulfonylhalogenid wie Methansulfonylchlorid und einer Trialkylaminbase wie Triethylamin behandelt werden kann, um einen Sulfonatester bereitzustellen, der mit einer zusätzlichen Base wie 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en direkt beseitigt werden kann, um das trisubstituierte Olefin zu erhalten. Dieses Olefin kann dann in Schema B verwendet werden, um Hydroxamsäuren zu erhalten.

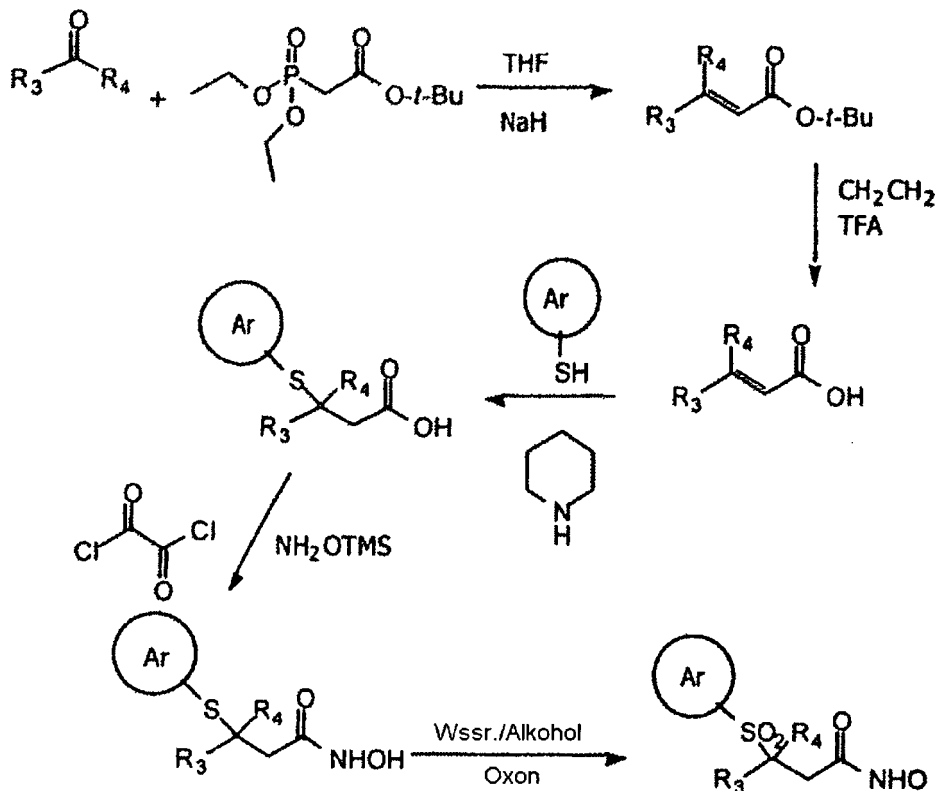


[0095] In Schema E ist eine andere Möglichkeit zur Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen darge-

stellt, beginnend mit einem Alkyldialkylphosphonoacetat und Aldehyd/Keton. Der darin und von da an repräsentierte

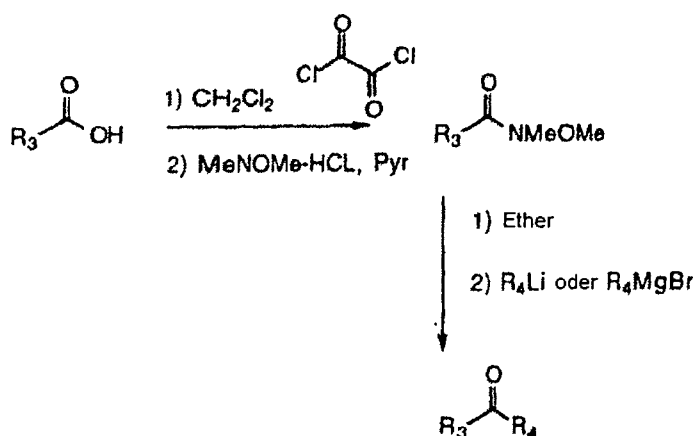
Anteil  ist $\text{Ar}(\text{CR}_5\text{R}_6)_m\text{SH}$.

Schema E



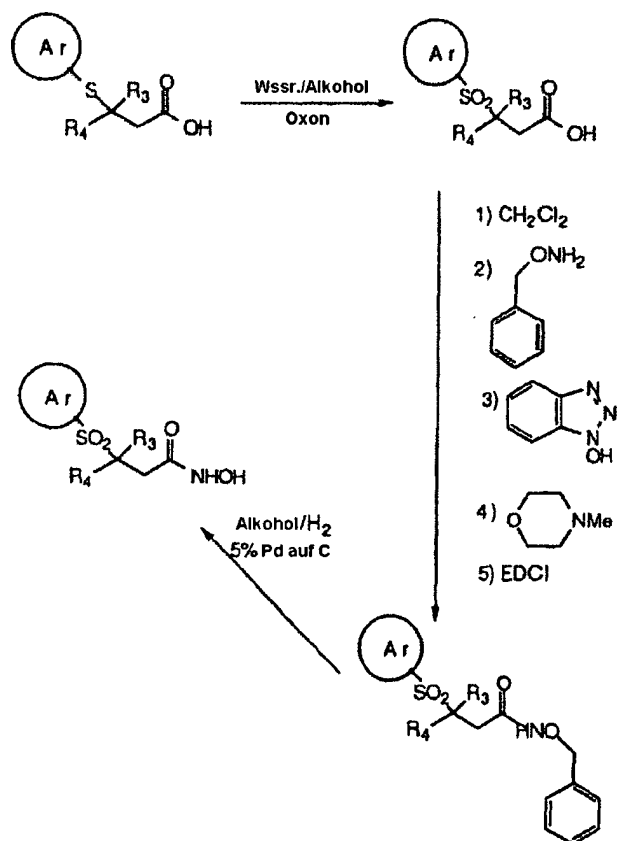
[0096] Schema G zeigt eine Möglichkeit zur Herstellung von Keton-Ausgangsmaterialien, die in den hierin dargestellten Schemata nützlich sind.

Schema G



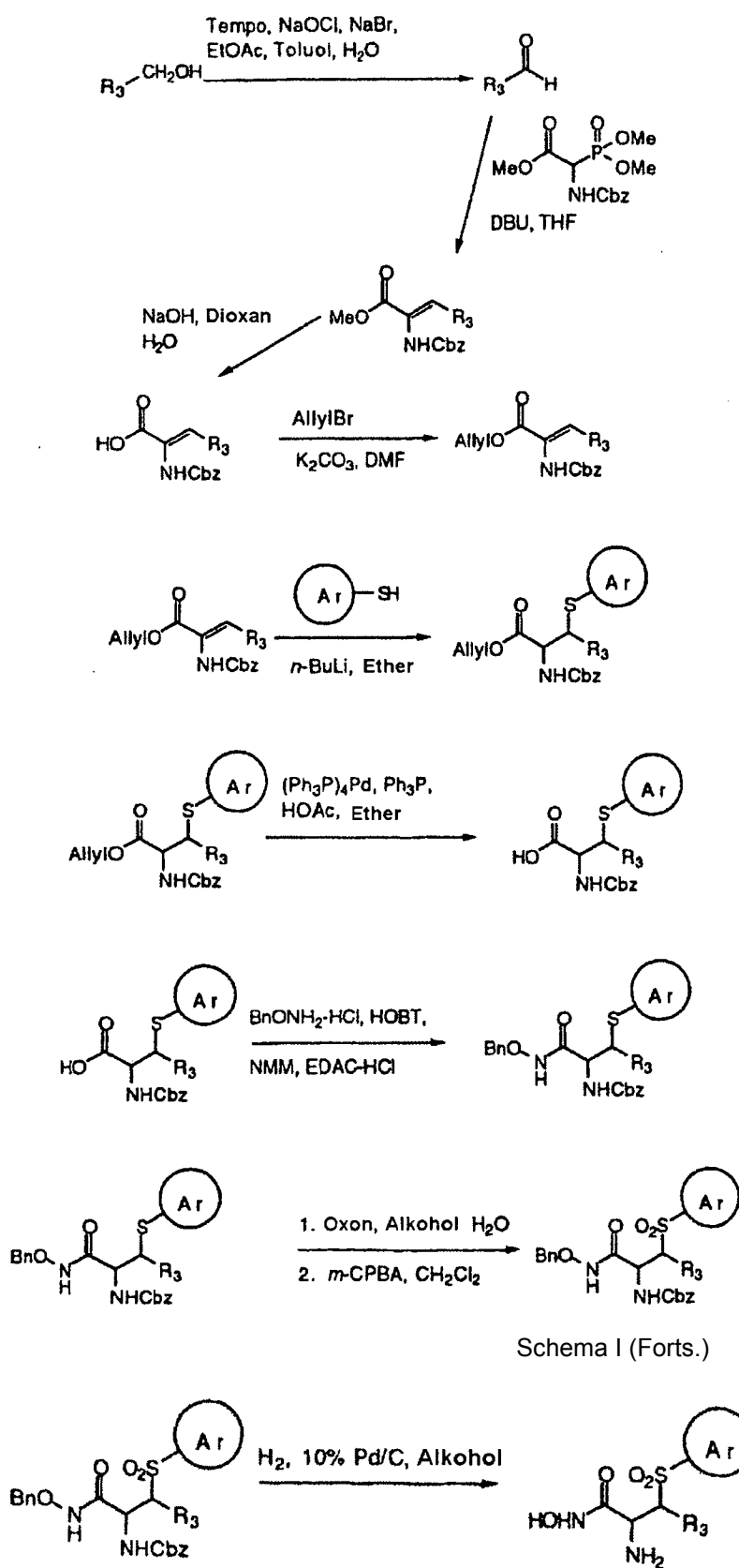
[0097] Schema H zeigt eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxaminsäureverbindungen innerhalb des Umfangs der Erfindung.

Schema H



[0098] Schema I zeigt eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung.

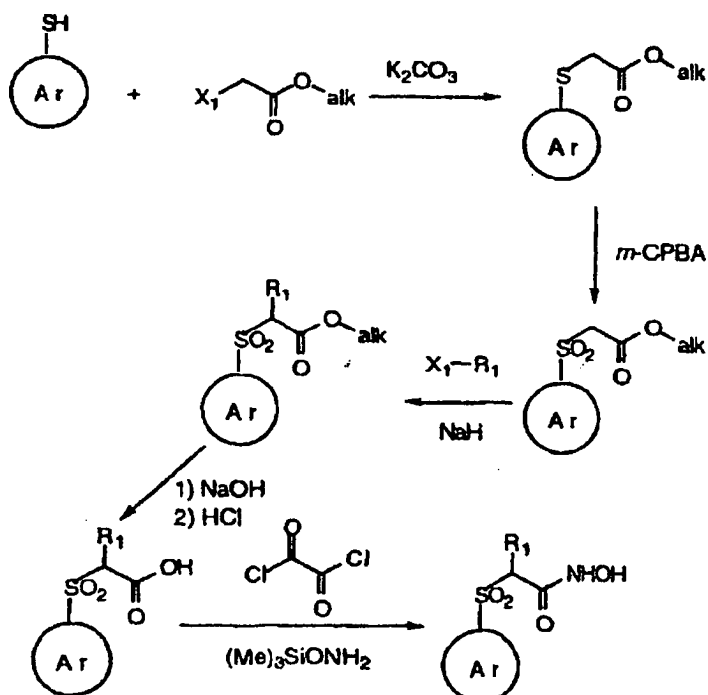
Schema I



Schema I (Forts.)

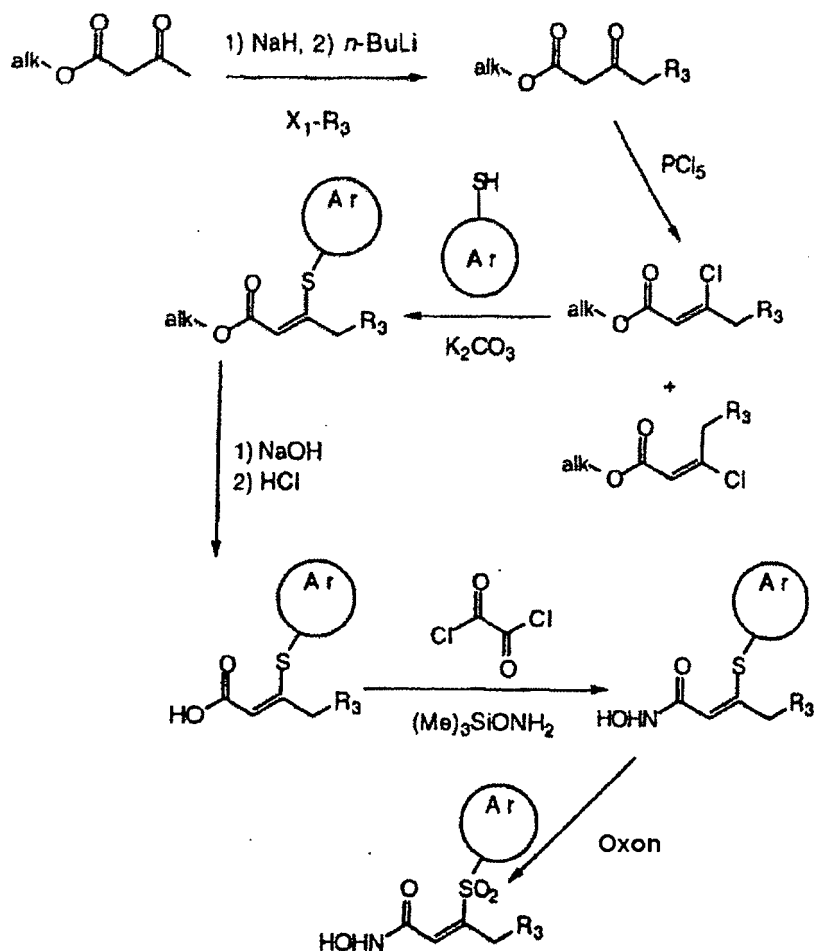
[0099] Schema J zeigt eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung. Im Folgenden steht X₁ für Halo, vorzugsweise Cl, Br oder I.

Schema J



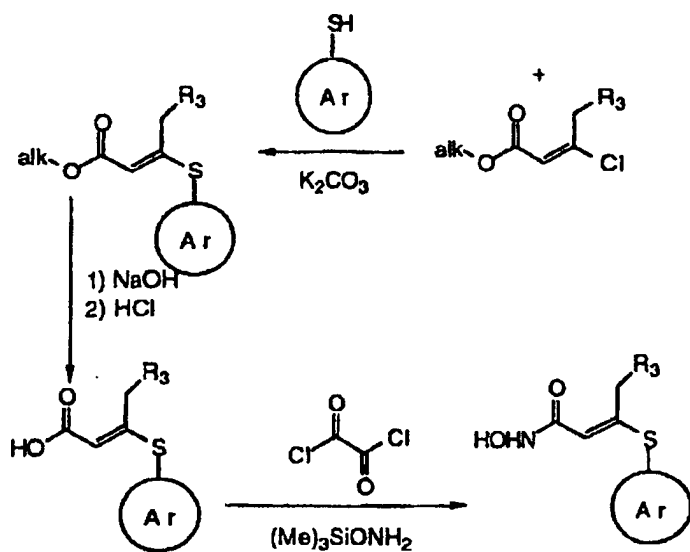
[0100] Schema K zeigt eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung.

Schema K



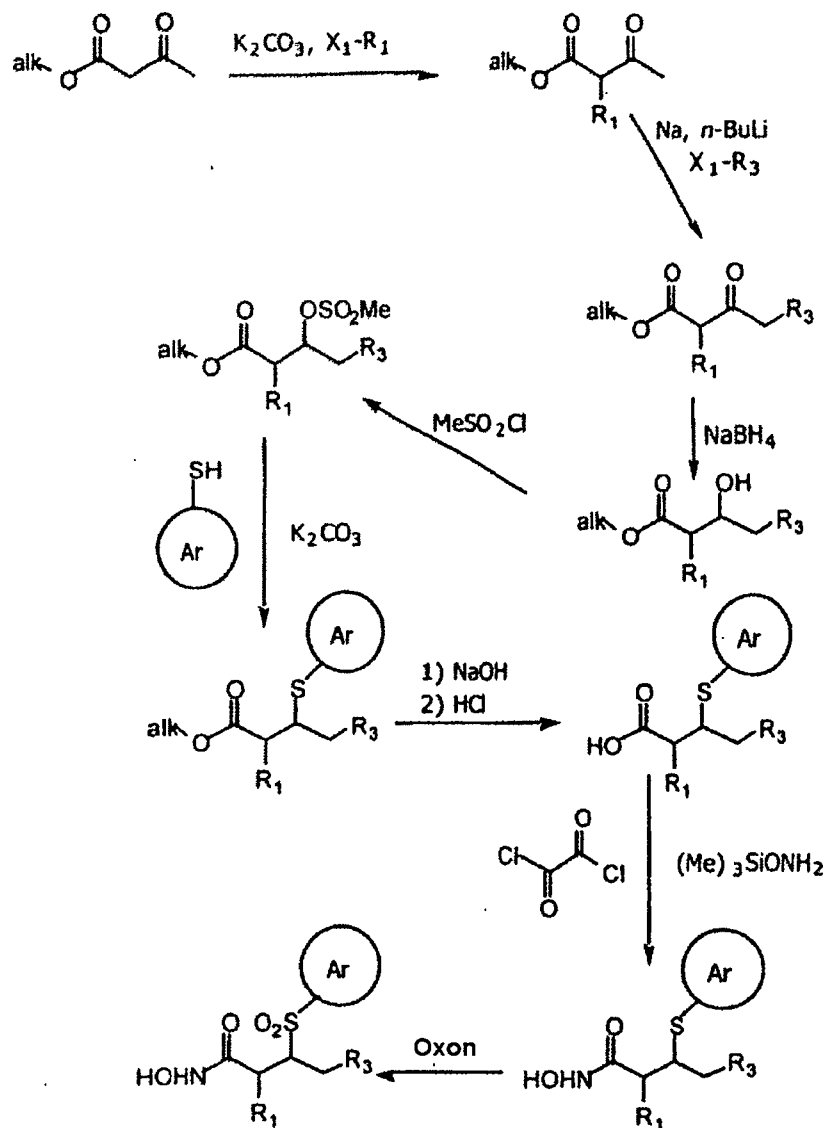
[0101] Schema L zeigt eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen innerhalb des Umfangs der Erfindung.

Schema L



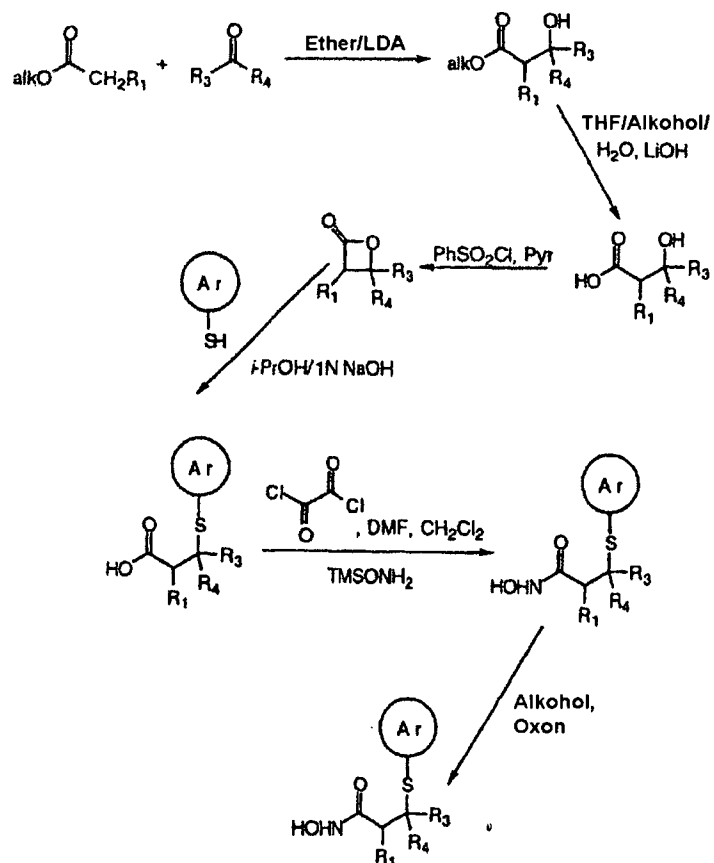
[0102] Schema M zeigt eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung.

Schema M



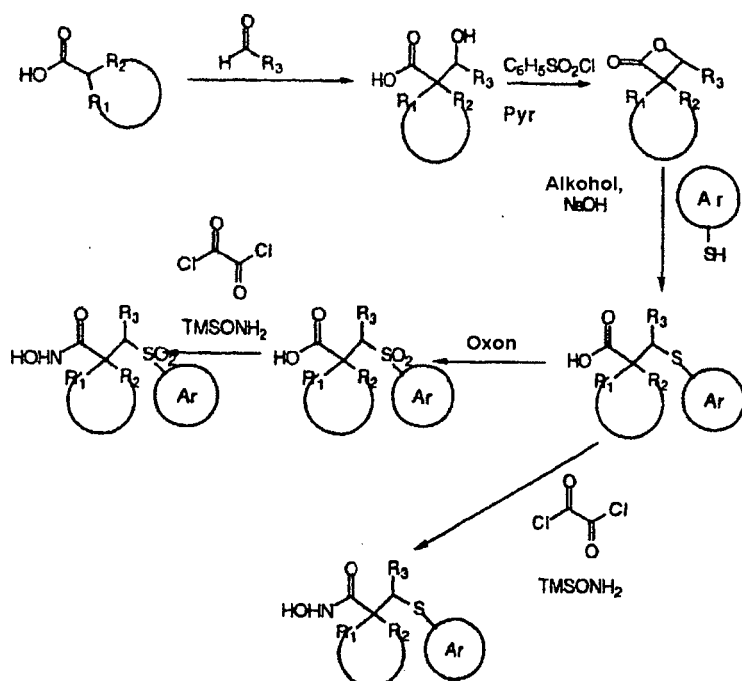
[0103] Schema 0 zeigt eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung.

Schema O



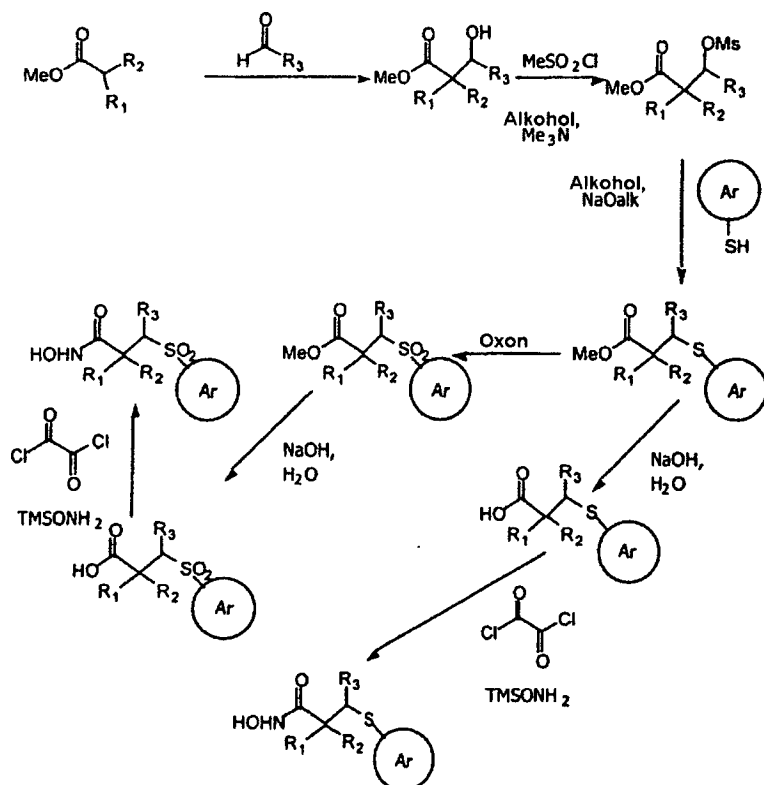
[0104] Schema P zeigt eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung, insbesondere wo R_1 und R_2 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, durch die R_1 und R_2 verbunden sind, optional substituiertes Cycloalkyl bilden.

Schema P



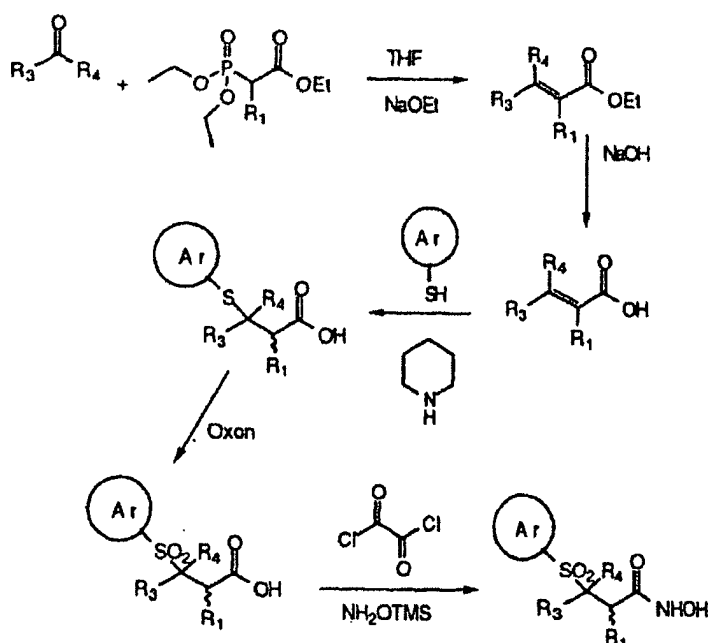
[0105] Schema Q zeigt eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung.

Schema Q



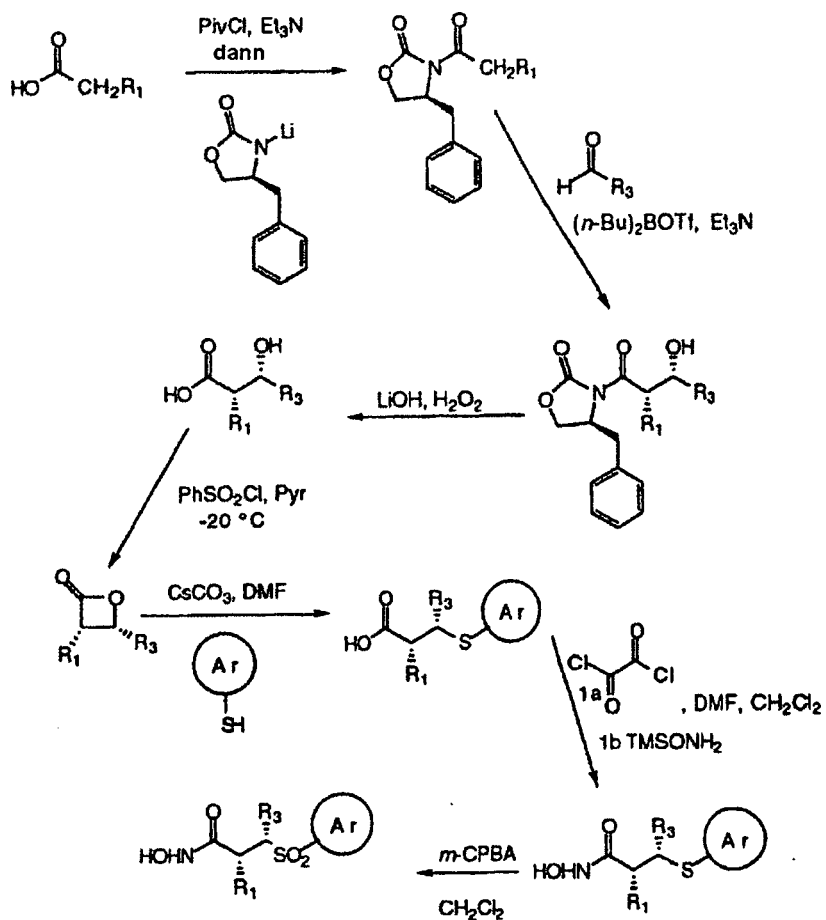
[0106] Schema S zeigt eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung, die durch Auflösungsverfahren aufgelöst werden können.

Schema S



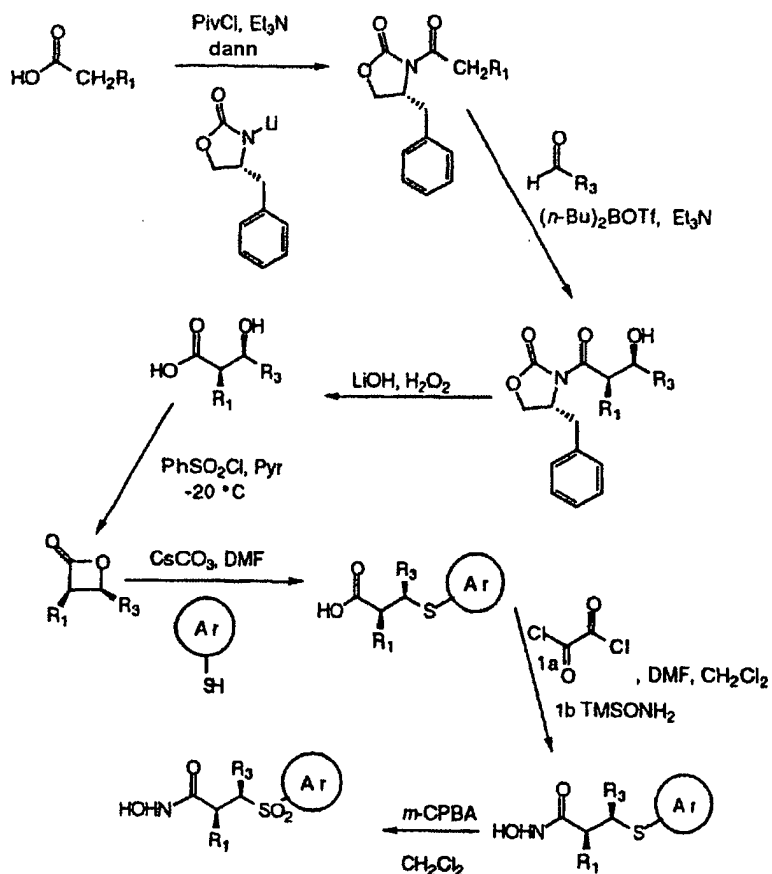
[0107] Schema T zeigt eine alternative Möglichkeit zur stereoisomeren Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung.

Schema T



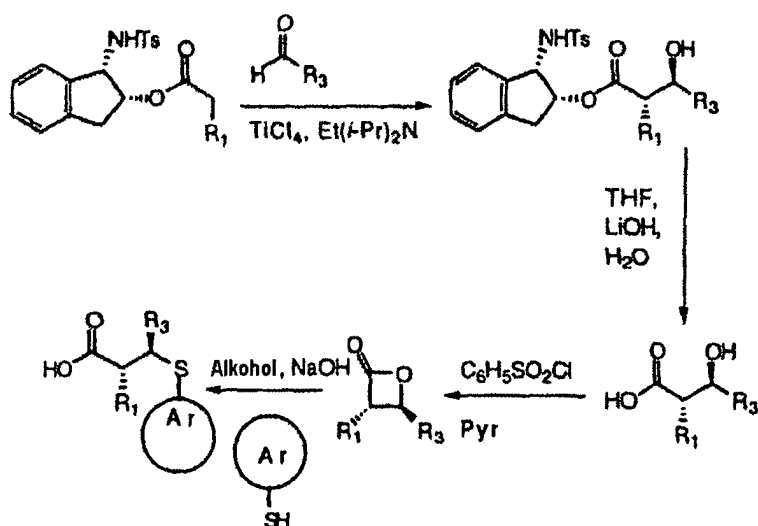
[0108] Schema U zeigt eine alternative Möglichkeit zur stereoisomeren Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung.

Schema U



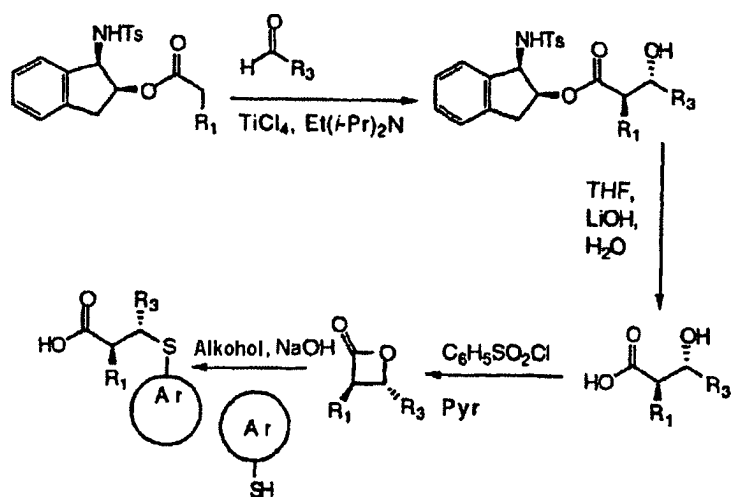
[0109] Schema V zeigt eine alternative Möglichkeit zur stereoisomeren Herstellung von Säureverbindungen, die in stereoisomere Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung umgewandelt werden können.

Schema V



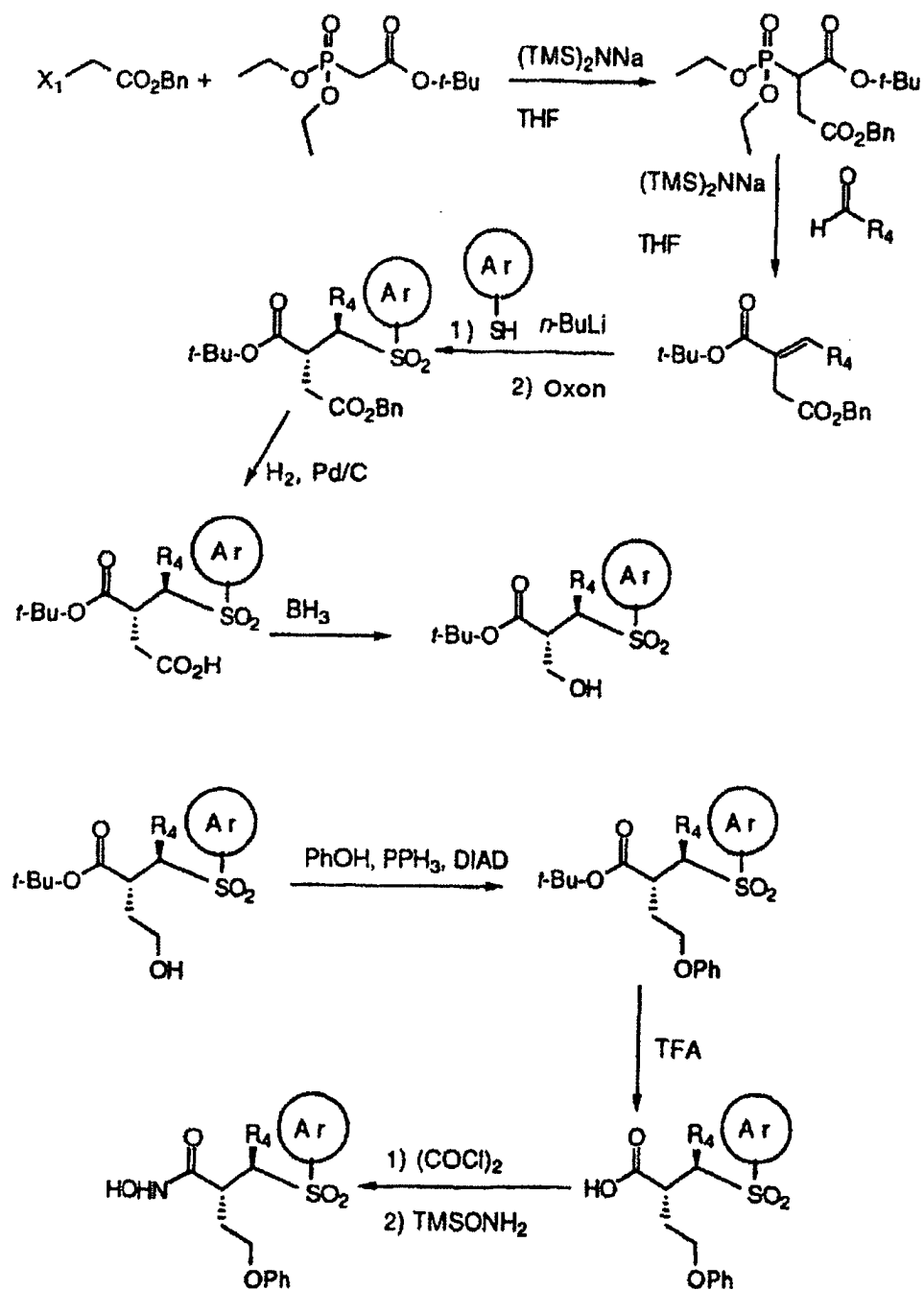
[0110] Schema W zeigt eine alternative Möglichkeit zur stereoisomeren Herstellung von Säureverbindungen, die in stereoisomere Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung umgewandelt werden können.

Schema W

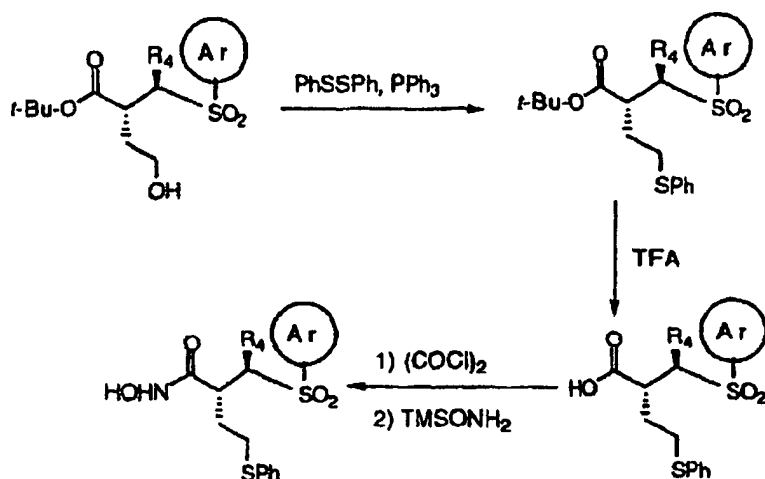


[0111] Schema X zeigt eine alternative Möglichkeit zur stereoisomeren Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung.

Schema X

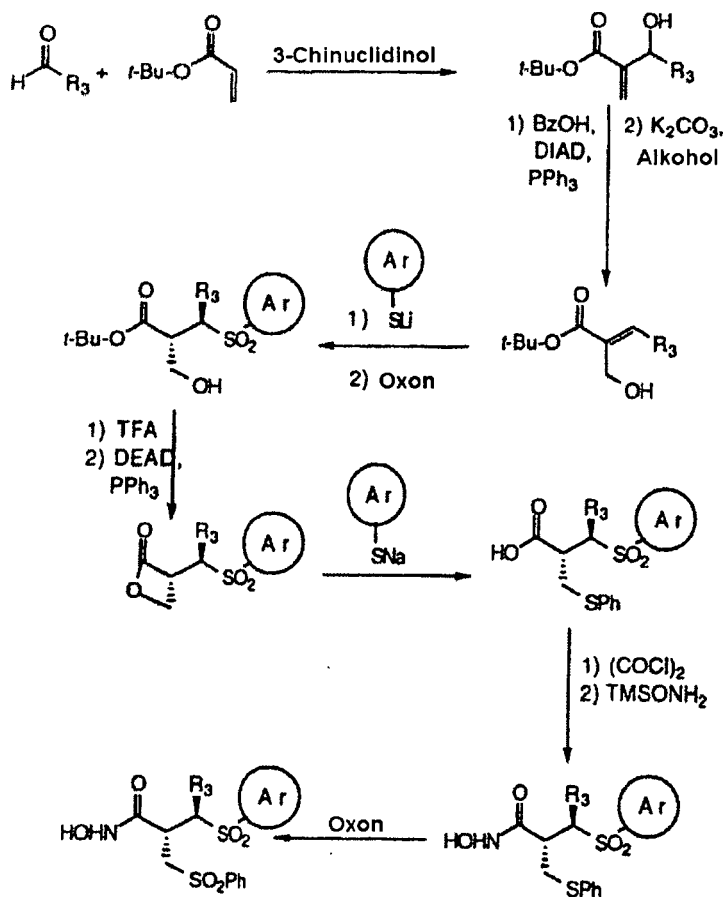


Schema X (Forts.)



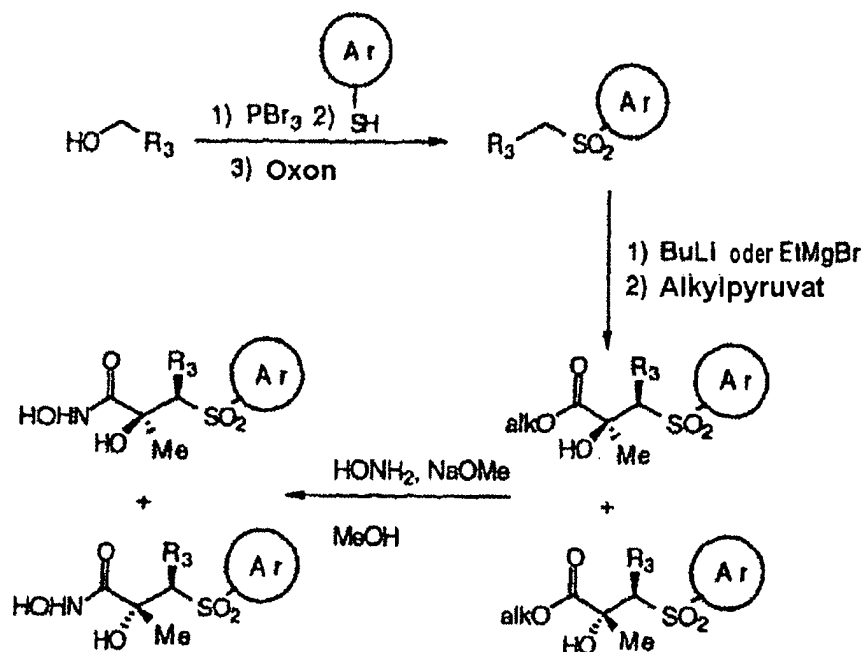
[0112] Schema Y zeigt eine alternative Möglichkeit zur stereoisomeren Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung.

Schema Y

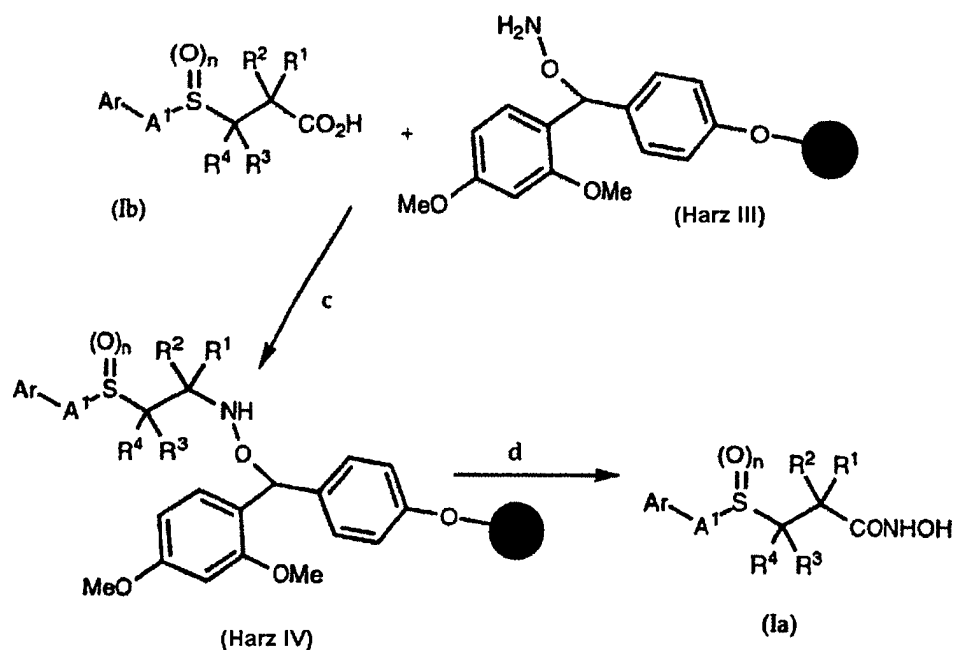


[0113] Schema Z zeigt eine alternative Möglichkeit zur stereoisomeren Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung.

Schema Z



[0114] Schema AA zeigt eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung unter Verwendung einer festen Phase.

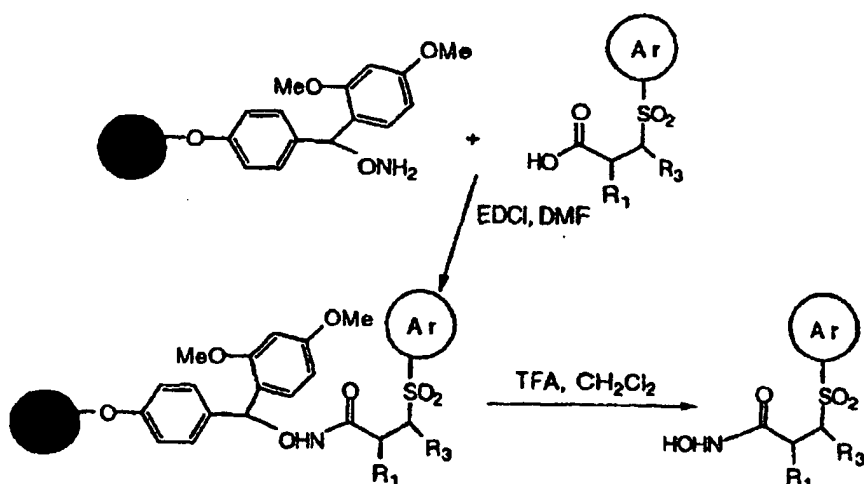
Schema AA^a

^aReagenzien und Bedingungen: c) 3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)propionsäure (5 Äquiv.); 1-(3-Dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDCI 5 Äquiv.); DMF; 25°C; 12 Stunden. d) 50 % TFA in CH₂Cl₂ (100 Äquiv.); 30 Minuten.

[0115] Harz III kann dann wie in Schema AA, Schritt c, mit einer Säure der Formel (Ib) gekoppelt werden, wobei A¹ (R⁵R⁶C)_m ist und Ar, n, R¹, R², R³ und R⁴ der obigen Definition entsprechen, um das Hydroxamatesterharz (Harz IV) zu erhalten. Die Kopplungsreaktion kann praktischerweise in Anwesenheit eines Carbodiimids wie EDCI in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid bei etwa Raumtemperatur stattfinden. Harz IV kann dann mit einer Säure wie Trifluoressigsäure in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan behandelt werden, um die Hydroxamsäure der Formel (Ia) freizusetzen.

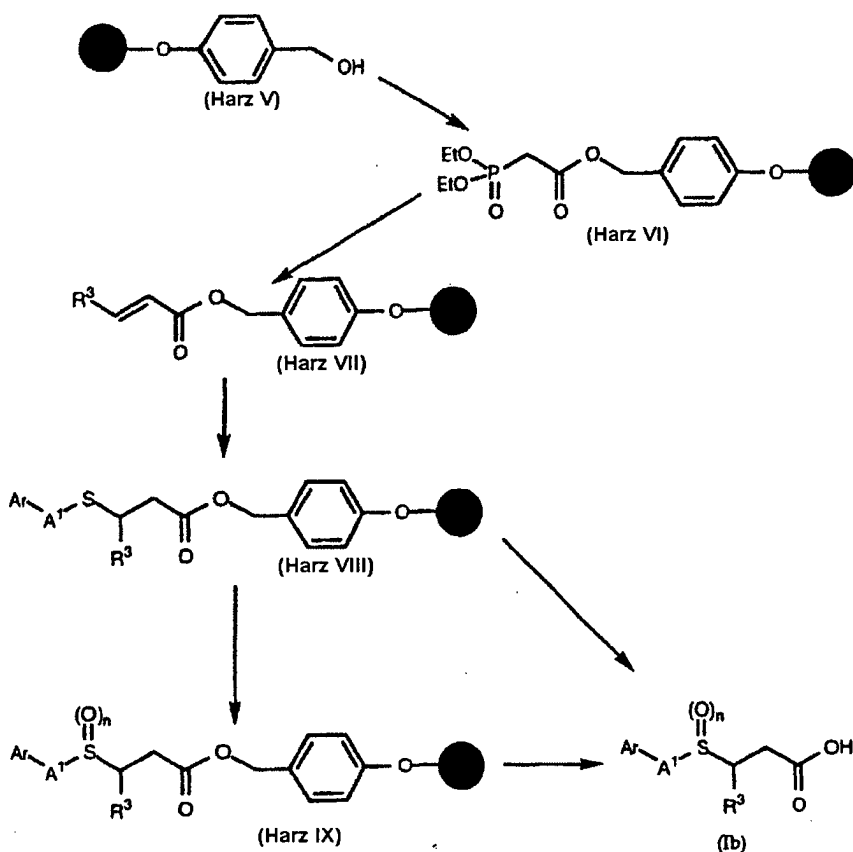
[0116] Schema AB zeigt ebenfalls eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxamsäureverbindun-

gen im Rahmen der Erfindung unter Verwendung einer festen Phase.

Schema AB^a

[0117] Ein Harz wie Harz V kann zur Herstellung einer Verbindung der Formel (Ib) verwendet werden, wobei Ar, A¹, n, R¹, R², R³ und R⁴ der obigen Definition entsprechen, wie im Schema AC dargestellt ist.

Schema AC



[0118] Wang-Harz (Harz V) wird zum Beispiel in Schema AC, Schritt 1, mit Diethylphosphonoessigsäure in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid in Anwesenheit von 2,6-Dichlorbenzoylchlorid und Pyridin bei etwa Raumtemperatur behandelt, um das veresterte Harz (Harz VI) zu erhalten.

[0119] Das Diethylphosphonoacetoxymethylharz (Harz VI) wird in Schema AC, Schritt 2, mit einer Base wie Kaliumbis(trimethylsilyl)amid in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol bei etwa 0°C behandelt, gefolgt von einer Reaktion mit einem Aldehyd der Formel (II):

R^3 -CHO

(II)

wobei R^3 der obigen Definition entspricht, bei etwa Raumtemperatur, um das Alkenoatharz (Harz VII) zu erhalten.

[0120] Harz VII kann dann wie in Schema AC, Schritt 3, mit einem Thiol der Formel (III):

Ar-A¹-SH

(III)

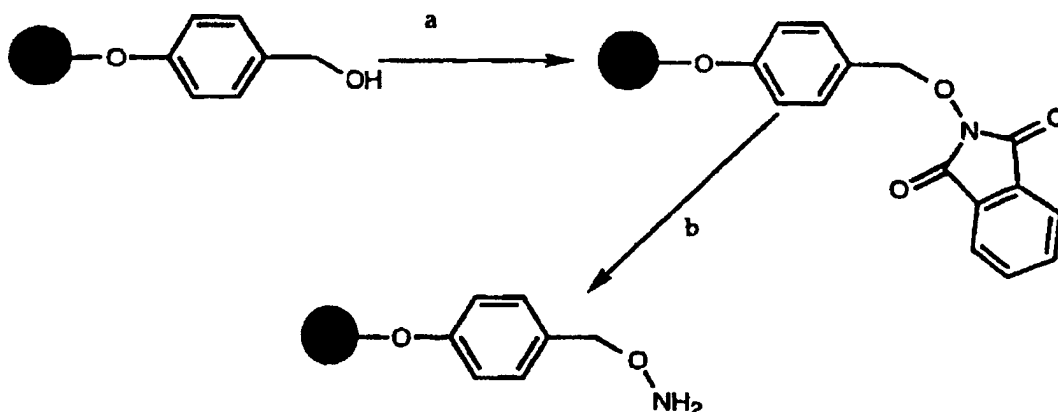
reagiert werden, wobei Ar und A¹ der obigen Definition entsprechen, um das Alkanoatharz (Harz VIII) zu erhalten. Die Michael-Addition kann praktischerweise unter milden basischen Bedingungen, zum Beispiel in Anwesenheit von Lithiumhydroxid, bei etwa Raumtemperatur erfolgen.

[0121] Harz VIII kann dann durch eine Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan hydrolysiert werden, um Säuren der Formel (Ib) freizusetzen.

[0122] Harz VIII kann auch mit einem Oxydationsmittel wie m-Chlorperbenzoesäure in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur behandelt werden, um Harz IX zu erhalten.

[0123] Harz IX kann dann durch eine Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan hydrolysiert werden, um Säuren der Formel (Ib) freizusetzen.

[0124] Harz V kann auch in ein hydroxylaminderivatisiertes Harz umgewandelt werden, das ebenfalls bei der Herstellung von Verbindungen innerhalb des Umfangs der Erfindung verwendet werden kann. Das hydroxylaminderivatisierte Harz ist säurestabiler und wird wie in Schema AD dargestellt synthetisiert.

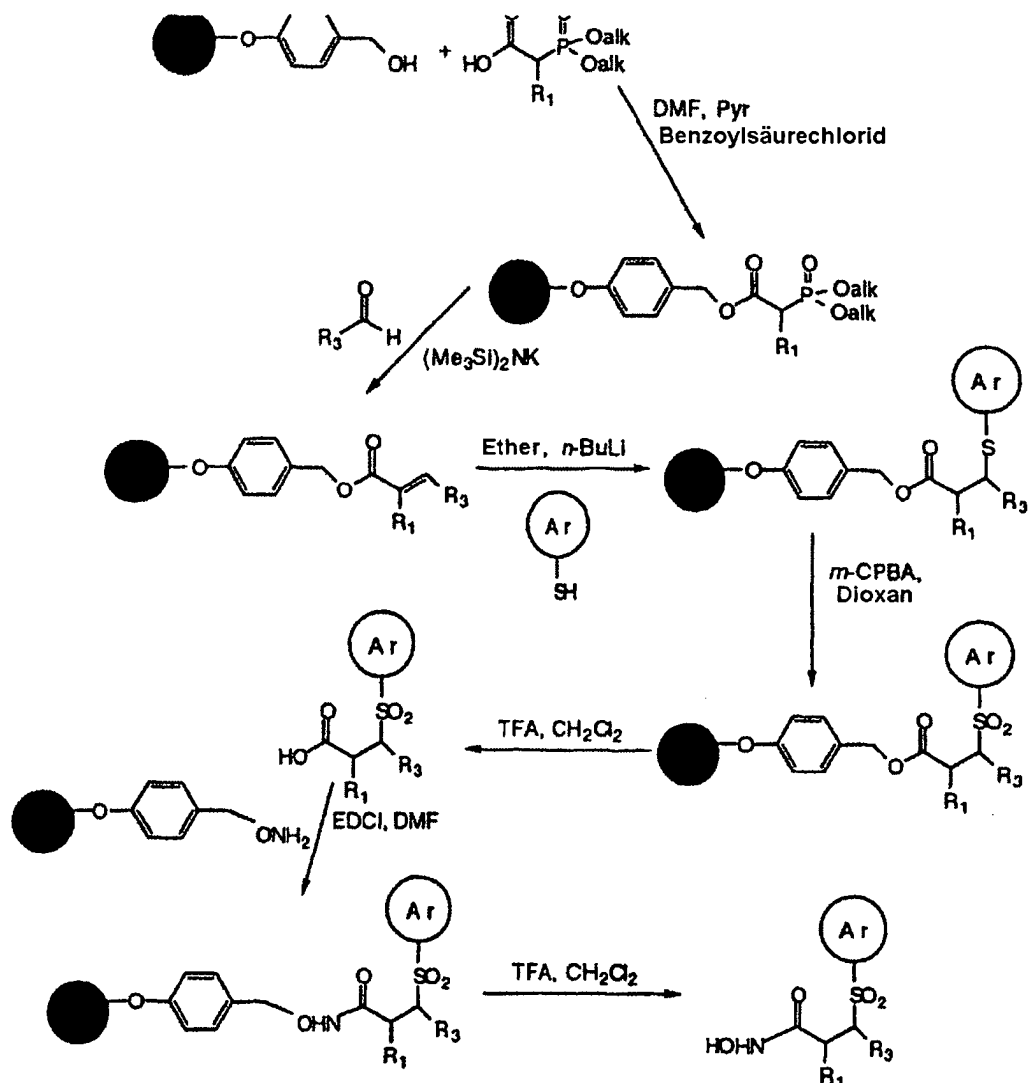
Schema AD^a

^aReagenzien und Bedingungen: a) N-Hydroxyphthalimid (5 Äquiv.); Triphenylphosphin (3 Äquiv.); DIAD (3 Äquiv.); THF; 0°C bis 25°C; 12 Stunden, b) 40 % wssr. Methylamin (115 Äquiv.); THF; 40°C; 2 Stunden.

[0125] N-Hydroxyphthalimid wird unter Verwendung von Mitsunobu-Bedingungen (Mitsunobu, O., Synthesis 1981, 1) mit dem Harz gekoppelt. Der Phthalimido-Schutz wird durch Methylaminolyse in THF bei 40°C in etwa 2 Stunden oder Hydrazinolyse des in t-Butanol oder THF/t-Butanol gequollenen Harzes aufgehoben. Die Verwendung des Methylamins zur Spaltung des Phthalimidschutzes bietet einen wesentlichen Vorteil gegenüber dem allgemein angewendeten Hydrazinolyseverfahren (Wolf, S. und Hasan, S. K. Can. J. Chem. 48, 3572 (1970)).

[0126] Schema AE zeigt eine Möglichkeit zur Herstellung von Hydroxamsäureverbindungen im Rahmen der Erfindung. Carbonsäuren werden unter Anwendung von Verfahren, die solchen ähnlich sind, die in der Festphasenpeptidsynthese angewendet werden, ohne weiteres mit dem Harz gekoppelt. Folglich koppelt EDCI effizient eine Carbonsäure der Formel Ib, wobei R₁ und R₂ zum Beispiel Wasserstoff sind, gelöst in DMF, mit dem Harz. Die resultierende O-Harz-gebundene Hydroxamsäure wird dann von dem festen Träger durch eine 10-minütige Reaktion mit 10 % TFA in DCM gelöst. Der Rink-Handle (N. Rink, Tet. Lett., 28, 3787, 3790, 1987) hat den Vorteil, dass er unter milder Azidolyse über kurze Zeiträume gespalten wird (d.h. 10 % TFA in DCM für 10-15 Minuten).

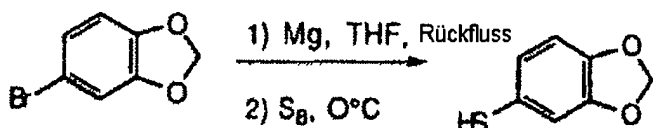
Schema AE



[0127] Aufgrund der Kosten von Harz ist es jedoch wünschenswert, das entsprechende funktionelle Harz auf dem festen Wang-Träger zu synthetisieren ((a) S. S. Wang, J. Am. Chem. Soc., 95, 1328 (1973); b) G. Lu, S. Mojssov, J. P. Tam und R.B. Merrifield, J. Org. Chem., 46, 3433 (1981)).

[0128] Schema AF zeigt eine Möglichkeit zur Herstellung von Ar-Anteil-Ausgangsmaterial, das in den hierin dargestellten Schemata nützlich ist.

Schema RF



[0129] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der Form der freien Base oder Säure oder in der Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon von Nutzen. Alle Formen befinden sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

[0130] Wird die erfindungsgemäße Verbindung durch einen basischen Anteil substituiert, dann bilden sich Säureadditionssalze, die für den Gebrauch einfach praktischer sind; in der Praxis ist die Verwendung der Salzform naturgegeben gleichbedeutend mit der Verwendung der freien Basenform. Zu den Säuren, die zur Herstellung der Säureadditionssalze verwendet werden können, gehören vorzugsweise solche, die in Kombination mit der freien Base pharmazeutisch akzeptable Salze produzieren, d.h. Salze, deren Anionen für den Patienten in pharmazeutischen Dosen der Salze nichttoxisch sind, so dass die naturgegebenen günstigen Hemmwirkun-

gen der freien Base auf TNF nicht durch Nebenwirkungen, die auf die Anionen zurückzuführen sind, aufgehoben werden. Obwohl pharmazeutisch akzeptable Salze der genannten basischen Verbindungen bevorzugt werden, sind alle Säureadditionssalze als Quelle der freien Basenform nützlich, selbst wenn das spezielle Salz per se nur als Intermediärprodukt erwünscht ist, wenn das Salz zum Beispiel nur zum Zweck der Reinigung und Identifizierung gebildet wird oder wenn es als Intermediat bei der Herstellung eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes durch Ionenaustauschverfahren verwendet wird. Im Rahmen der Erfindung sind pharmazeutisch akzeptable Salze solche, die von den folgenden Säuren abstammen: Mineralsäuren wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Sulfamidsäure; und organische Säuren wie Essigsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Weinsäure, Malonsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclohexylsulfamidsäure, Chinasäure und dergleichen. Die entsprechenden Säureadditionssalze umfassen Folgendes: Hydrohalogenide, z.B. jeweils Hydrochlorid und Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Nitrat, Sulfamat, Acetat, Citrat, Lactat, Tartarat, Malonat, Oxalat, Salicylat, Propionat, Succinat, Fumarat, Maleat, Methylen-bis- β -hydroxynaphthoate, Gentisate, Mesylate, Isethionate und Di-p-Toluoyltartratmethansulfonat, Ethansulfonat, Benzolsulfonat, p-Toluolsulfonat, Cyclohexylsulfamat und Chinat.

[0131] Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung werden Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen durch die Reaktion der freien Base mit der angemessenen Säure durch die Anwendung oder Anpassung bekannter Verfahren hergestellt. Die Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen werden zum Beispiel entweder durch Lösen der freien Base in wässriger oder wässrig-alkoholischer Lösung oder anderen geeigneten Lösungsmitteln, die die entsprechende Säure enthalten, und Isolieren des Salzes durch Verdampfen der Lösung oder durch Reagieren der freien Base und Säure in einem organischen Lösungsmittel hergestellt, wobei sich das Salz direkt trennt oder durch Konzentrieren der Lösung erhalten werden kann.

[0132] Die Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen können von den Salzen durch die Anwendung oder Anpassung bekannter Verfahren wiedergewonnen werden. Stammverbindungen der Erfindung können zum Beispiel von ihren Säureadditionssalzen durch eine Behandlung mit einem Alkali, wie z.B. wässrige Natriumbicarbonatlösung oder wässrige Ammoniaklösung, wiedergewonnen werden.

[0133] Wird die erfindungsgemäße Verbindung durch einen aziden Anteil substituiert, dann können Basenadditionssalze gebildet werden, die für den Gebrauch einfach praktischer sind; in der Praxis ist die Verwendung der Salzform naturgegeben gleichbedeutend mit der Verwendung der freien Säureform. Zu den Basen, die zur Herstellung der Basenadditionssalze verwendet werden können, gehören vorzugsweise solche, die in Kombination mit der freien Säure pharmazeutisch akzeptable Salze produzieren, d.h. Salze, deren Kationen für den tierischen Organismus in pharmazeutischen Dosen der Salze nichttoxisch sind, so dass die naturgegebenen günstigen Hemmwirkungen der freien Säure auf TNF nicht durch Nebenwirkungen, die auf die Kationen zurückzuführen sind, aufgehoben werden. Im Rahmen der Erfindung sind pharmazeutisch akzeptable Salze, inklusive beispielsweise Alkali und Erdalkalimetallsalze, solche, die von den folgenden Basen abstammen: Natriumhydrid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Aluminiumhydroxid, Lithiumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Zinkhydroxid, Ammoniak, Trimethylammoniak, Triethylammoniak, Ethylendiamin, n-Methylglucamin, Lysin, Arginin, Ornithin, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Diethanolamin, Procain, n-Benzylphenethylamin, Diethylamin, Piperazin, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Tetramethylammoniumhydroxid und dergleichen. Metallsalze von erfindungsgemäßen Verbindungen können durch Inkontaktbringen eines Hydrids, Hydroxids, Carbonats oder einer ähnlichen reaktiven Verbindung des ausgewählten Metalls in einem wässrigen oder organischen Lösungsmittel mit der freien Säureform der Verbindung erhalten werden. Das verwendete wässrige Lösungsmittel kann Wasser oder ein Gemisch aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel sein, wobei ein Alkohol wie Methanol oder Ethanol, ein Keton wie Aceton, ein aliphatischer Ether wie Tetrahydrofuran oder ein Ester wie Ethylacetat bevorzugt wird. Solche Reaktionen finden normalerweise bei Umgebungstemperatur statt, sie können bei Bedarf aber auch unter Erwärmung stattfinden.

[0134] Aminsalze von erfindungsgemäßen Verbindungen können durch Inkontaktbringen eines Amins in einem wässrigen oder organischen Lösungsmittel mit der freien Säureform der Verbindung erhalten werden. Zu geeigneten wässrigen Lösungsmitteln gehören Wasser und Gemische aus Wasser mit Alkoholen wie Methanol oder Ethanol, Ether wie Tetrahydrofuran, Nitrilen wie Acetonitril oder Ketonen wie Aceton. Aminosäuresalze können in ähnlicher Weise hergestellt werden.

[0135] Die Basenadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen können von den Salzen durch die Anwendung oder Anpassung bekannter Verfahren wiedergewonnen werden. Stammverbindungen der Erfindung können zum Beispiel von ihren Basenadditionssalzen durch die Behandlung mit einer Säure wie Chlorwasserstoffsäure wiedergewonnen werden.

[0136] Abgesehen davon, dass Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen an sich als aktive Verbindungen nützlich sind, sind sie zur Reinigung der Verbindungen hilfreich, indem zum Beispiel die Löslichkeitsunterschiede zwischen den Salzen und den Stammverbindungen, Nebenprodukten und/oder Ausgangsmaterialien durch Techniken ausgenutzt werden, die der fachkundigen Person allgemein bekannt sind.

[0137] Erfindungsgemäße Verbindungen können Asymmetriezentren enthalten. Diese Asymmetriezentren können unabhängig in der R- oder S-Konfiguration vorliegen. Es wird der fachkundigen Person außerdem offensichtlich sein, dass bestimmte Verbindungen der Formel I geometrische Isomerie aufweisen können. Geometrische Isomere beinhalten die cis- und trans-Formen erfindungsgemäßer Verbindungen mit Alkenyl-Anteilen. Die vorliegende Erfindung umfasst die individuellen geometrischen Isomere und Stereoisomere sowie Gemische davon.

[0138] Solche Isomere können von ihren Gemischen durch die Anwendung oder Anpassung bekannter Verfahren wie z.B. Chromatographietechniken und Rekristallisationstechniken getrennt werden, oder sie werden von den entsprechenden Isomeren ihrer Intermediate zum Beispiel durch die Anwendung oder Anpassung der hierin beschriebenen Verfahren separat hergestellt.

[0139] Die Ausgangsmaterialien und Intermediate werden durch die Anwendung oder Anpassung bekannter Verfahren hergestellt, wie zum Beispiel Verfahren, die in den Referenzbeispielen beschrieben werden, oder ihre offensichtlichen chemischen Äquivalente, oder durch hierin beschriebene erfindungsgemäße Verfahren.

[0140] Die vorliegende Erfindung wird weiter durch die folgenden nicht begrenzenden illustrativen Beispiele veranschaulicht, die die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und verwandter Verbindungen erläutern.

[0141] In den kernmagnetischen Resonanzspekren (NMR) sind die chemischen Verlagerungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan ausgedrückt. Abkürzungen haben die folgende Bedeutung: s = Singulett; d = Dubletts t = Triplett; m = Multiplett; dd = Dublett von Dubletts; ddd = Dublett von Dubletts von Dubletts; dt = Dublett von Triplets, b = breit.

1. Beispiel 7-Phenyl-3-phenylsulfonylheptansäurehydroxyamid

Schritt A 5-Phenylpentanal

1. Verfahren

[0142] Zu einer mechanisch gerührten Lösung aus Oxalylchlorid (21,6 g; 170 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (400 ml) wird bei -78°C tropfenweise DMSO (22,3 g; 360 mmol) über einen Zeitraum von 45 Minuten gegeben. Nach 15-minütigem Rühren wird 5-Phenylpentanol (25 g; 150 mmol) zugegeben und die Innentemperatur wird auf -55°C erwärmen gelassen. Nach 30-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Reaktionsgemisch auf -78°C abgekühlt und Triethylamin (104 ml; 750 mmol) wird 20 Minuten lang langsam zugegeben. Nach 15-minütigem Rühren wird das Reaktionsbad entfernt und die Temperatur wird über einen Zeitraum von 40 Minuten auf 20°C steigen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit 500 ml Wasser gewaschen. Die Wasserlage wird dann mit CH_2Cl_2 (2×50 ml) zurückextrahiert. Die kombinierten organischen Fraktionen werden mit 300 ml 2 N HCl, 100 ml Wasser, 200 ml NaHCO_3 und 100 ml Lake gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Die Lösung wird in vacuo konzentriert, um 5-Phenylpentanal (25 g) zu erhalten, das direkt im Schritt B verwendet wird.

2. Verfahren

[0143] Eine Lösung aus 5-Phenylpentanol (10 g; 60 mmol), Natriumbromid (6,45 g; 63 mmol) und TEMPO (95 mg; 0,6 mmol) in einem 7:7:1-Gemisch aus EtOAc, Toluol und Wasser (258 ml) wird auf 0°C gekühlt. Unter kräftigem Rühren wird eine wässrige NaOCl-Lösung (0,35 M, 571 ml, 200 mmol), die mit NaHCO_3 (43, 85 g; 520 mmol) gesättigt ist, in fünf Portionen in 10-Minuten-Abständen zugegeben. Nach der letzten Zugabe ist die Reaktion gemäß TLC-Analyse abgeschlossen. Ethanol (20 ml) wird zugegeben und das Gemisch wird zwischen Wasser (500 ml) und EtOAc (500 ml) aufgeteilt. Die wässrige Lage wird mit EtOAc (2×500 ml) extrahiert und kombinierte organische Phasen werden nacheinander mit 5 % wässrigem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 ml), Wasser (200 ml) und Lake (200 ml) gewaschen und dann über MgSO_4 getrocknet und konzentriert, um 5-Phenylpentanal als ein orangefarbenes Öl zu erhalten, das ohne weitere Reinigung in der Annahme einer 100%igen Ausbeute verwendet wird. TLC-Analyse [pet-ether/EtOAc, 9:1, R_f (Alkohol) = 0, 20, R_f (Aldehyd) = 0, 60]. ^1H NMR (300

MHz, CDCl_3) δ 1,65 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 7,10-7,30 (m, 5H), 9,75 (s, 1H) ppm.

Schritt B t-Butyl-7-phenyl-hept-2-enoat

[0144] t-Butyldiethylphosphonoacetat (18 g; 70 mmol) wird in trockenem THF (250 ml) gelöst und auf -40°C gekühlt. NaH (60 % in Öl; 2,8 g; 70 mmol) wird zugegeben und die Reaktion auf 0°C erwärmt. Die Gasentwicklung wird unter Kühlung kontrolliert; anschließend folgt ein 30-minütiger Rührvorgang bei 20°C . 5-Phenylpentanal (11,3 g; 70 mmol) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 Minuten lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf die Hälfte des Volumens konzentriert und Petroleumether (500 ml) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser, 100 ml 0,5 N HCl, NaHCO_3 , Lake gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Die Lösung wird in vacuo konzentriert, um t-Butyl-7-phenylhept-2-enoat zu erhalten, das direkt in Schritt C verwendet wird.

Schritt C 7-Phenyl-hept-2-ensäure

[0145] t-Butyl-7-phenylhept-2-enoat (19 g; 70 mmol) wird in trockenem CH_2Cl_2 (120 ml) gelöst und Trifluoressigsäure (25 ml) wird langsam zugegeben. Nach 5 Stunden wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und durch Säulenchromatographie unter Verwendung von CH_2Cl_2 gereinigt, um 7-Phenylhept-2-ensäure (7 g; 34 mmol) zu erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12–10 (br, 1H), 7,30–7,24 (m, 2H), 7,20–7,12 (m, 3H), 7,06 (dd, $J = 15, 7,7$ Hz, 1H), 5,80 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 2,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,25 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1,70–1,61 (m, 2H), 1,56–1,46 (m, 2H).

Schritt D 7-Phenylhept-2-ensäurehydroxyamid

[0146] 7-Phenylhept-2-ensäure (7 g; 34 mmol) wird in trockenem THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Diphenylphosphinichlorid ($\text{ClP}(\text{O})\text{Ph}_2$) (7,1 ml; 37 mmol) wird zugegeben, und anschließend wird Triethylamin (4,7 ml; 34 mmol) tropfenweise zugegeben. Nach 45 Minuten bei 0°C wird ein Gemisch aus O-(Trimethylsilyl)hydroxyamin (TMSOH_2) (4,3 g; 37 mmol) und Triethylamin (4,7 ml; 34 mmol) tropfenweise bei 0°C zugegeben. Das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang bei 20°C gerührt.

[0147] Das Reaktionsgemisch wird anschließend filtriert und der Feststoff wird mit EtOAc (500 ml) extrahiert. EtOAc wird mit 60 ml 1N HCl und 50 ml Lake gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Die resultierende Lösung wird in vacuo konzentriert, um einen weißen Feststoff zu erhalten, der durch Trituration mit Et_2O gereinigt wird, um 7-Phenylhept-2-ensäurehydroxyamid zu erhalten (3,9 g; 18 mmol). MS (EI) m/e 219 (M^+). Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$) C, H, N.

Schritt E 7-Phenyl-3-phenylsulfanylheptansäurehydroxyamid

[0148] 7-Phenyl-hept-2-ensäurehydroxyamid (0,3 g; 1,4 mmol) wird mit Thiophenol (0,26 g; 2,4 mmol) und Piperidin (0,04 g; 0,5 mmol) in 1,4-Dioxan (6 ml) kombiniert und 4 Stunden lang auf 85°C erhitzt. Nach dem Kühlen wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und durch Säulenchromatographie unter Verwendung von 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 gereinigt, um 7-Phenyl-3-phenylsulfanylheptansäurehydroxyamid zu erhalten.

Schritt F 7-Phenyl-3-phenylsulfonylheptansäurehydroxyamid

[0149] Eine Lösung aus 7-Phenyl-3-phenylsulfanylheptansäurehydroxyamid (0,39 g; 1,2 mmol) in MeOH (8 ml) wird auf 0°C gekühlt, und eine Lösung aus Oxon (1,1 g; 1,8 mmol) in Wasser (8 ml) wird 10 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird auf 20°C erwärmen gelassen und 16 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wird dann zwischen 70 ml CH_2Cl_2 und 50 ml Wasser aufgeteilt, die wässrige Lage wird zurückextrahiert (2×20 ml), die organischen Fraktionen werden kombiniert, mit Lake gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Die Lösung wird in vacuo konzentriert und durch Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung von $\text{CH}_3\text{CN}/0,1$ % TFA gereinigt, um reines 7-Phenyl-3-phenylsulfonylheptansäurehydroxyamid zu erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,74–7,58 (m, 3H), 7,24–7,08 (m, 5H), 3,66–3,61 (m, 1H), 2,64 (dd, $J = 15,2, 4,8$ Hz, 1H), 2,50 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,26 (dd, $J = 15,2, 8,4$ Hz, 1H), 1,89–1,79 (m, 1H), 1,50–1,27 (m, 5H); MS (FAB) m/e 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$) C, H, N.

[0150] Alternativ kann das Produkt aus Schritt E anhand der folgenden Reaktionsschritte G–I hergestellt werden.

Schritt G t-Butyl-7-phenyl-3-phenylsulfanylheptanoat

[0151] t-Butyl-7-phenylhept-2-enoat (2 g; 7,7 mmol) und Thiophenol (1,2 g; 11 mmol) werden in THF (25 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. n-BuLi (2,5 M in Hexan; 0,3 ml; 0,7 mmol) wird tropfenweise zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird erwärmen gelassen und 3 Stunden lang bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in vacuo konzentriert und durch Säulenchromatographie unter Verwendung von 5 % Et₂O/Petroleumether gereinigt, um t-Butyl-7-phenyl-3-phenylsulfanylheptanoat zu erhalten.

Schritt H 7-Phenyl-3-phenylsulfanylheptansäure

[0152] Zu einer Lösung aus t-Butyl-7-phenyl-3-phenylsulfanylheptanoat (1,8 g; 6,5 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mmol) wird langsam Trifluoressigsäure (6 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden lang gerührt und in vacuo konzentriert, um 7-Phenyl-3-phenylsulfanylheptansäure zu erhalten, die direkt in Schritt I verwendet wird.

Schritt I 7-Phenyl-3-phenylsulfanylheptansäurehydroxyamid

[0153] 7-Phenyl-3-phenylsulfanylheptansäure (2 g; 6,5 mmol) wird in CH₂Cl₂ (20 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Oxalylchlorid (1,1 ml, 13 mmol) wird tropfenweise zugegeben, das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch erwärmen gelassen und 2 Stunden lang bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in vacuo konzentriert und mit CH₂Cl₂ azeotrop behandelt. Das resultierende Öl wird in CH₂Cl₂ (20 ml) gelöst, auf 0 °C gekühlt, und O-(Trimethylsilyl)hydroxylamin (1,7 g, 16 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird auf 20 °C erwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird dann zwischen CH₂Cl₂ (100 ml) und 1 N HCl (50 ml) aufgeteilt, die organische Lage wird getrennt und mit Wasser (40 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und in vacuo konzentriert, um 7-Phenyl-3-phenylsulfanylheptansäurehydroxyamid zu erhalten.

2. Beispiel 3-(4-Acetoamidophenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0154] Wird Thiophenol im 1. Beispiel, Schritt E, durch 4-Acetoamidothiophenol ersetzt, dann wird 3-(4-Acetoamidophenylsulfanyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid hergestellt, das, wenn es anschließend wie im 1. Beispiel, Schritt F, zur Reaktion gebracht wird, die Titelverbindung mit den folgenden Eigenschaften hervorbringt:

Schmelzpunkt: 165–169 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,85–7,78 (m, 4H), 7,24–7,19 (m, 2H), 7,14–7,08 (m, 3H), 3,63–3,55 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 15,1, 4,9 Hz, 1H), 2,50 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,24 (dd, J = 15,1, 8,3 Hz, 1H), 2, 17 (s, 3H), 1, 89–1, 79 (m, 1H), 1, 52–1, 29 (m, 5H); MS (FAB) m/e 419 (M+H)⁺; Anal. (C₂₁H₂₆N₂O₄S) C, H, N.

3. Beispiel 3-(2-Naphthalenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0155] Wird Thiophenol im 1. Beispiel, Schritt E, durch 2-Naphthalenthiolethol ersetzt, dann wird 3-(2-Naphthalenylsulfanyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid hergestellt, das, wenn es anschließend wie im 1. Beispiel, Schritt F, zur Reaktion gebracht wird, die Titelverbindung mit den folgenden Eigenschaften hervorbringt:

Schmelzpunkt 60–64 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,12–8,01 (m, 3H), 7,85 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,76–7,64 (m, 2H), 7,18–7,05 (m, 3H), 6,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,76–3,71 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 15,1, 4,9 Hz, 1H), 2,45–2,40 (m, 2H), 2,30 (dd, J = 15,1, 8,3 Hz, 1H), 1,91–1,85 (m, 1H), 1,61–1,30 (m, 5H); MS (FAB) m/e 411 (M+H)⁺; Anal. (C₂₃H₂₅NO₄S) C, H, N.

4. Beispiel 3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0156] Wird Thiophenol im 1. Beispiel, Schritt E, durch 4-Methoxybenzothiolethol ersetzt, dann wird 3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid hergestellt, das, wenn es anschließend wie im 1. Beispiel, Schritt F, zur Reaktion gebracht wird, die Titelverbindung mit den folgenden Eigenschaften hervorbringt:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,57–3,50 (bm, 1H), 2,79–2,70 (bm, 1H), 2,52 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,48–2,37 (bm, 1H), 1,81–1,70 (bm, 1H), 1,59–1,22 (bm, 5H); MS (FAB) m/e 391 (M+H)⁺; Anal. (C₂₀H₂₅NO₅S) C, H, N.

5. Beispiel 3-(Benzylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0157] Wird Thiophenol im 1. Beispiel, Schritt E, durch Benzylmercaptan ersetzt, dann wird 3-(Benzylsulfa-

nyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid hergestellt, das, wenn es anschließend wie im 1. Beispiel, Schritt F, zur Reaktion gebracht wird, die Titelverbindung mit den folgenden Eigenschaften hervorbringt:

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,45–7,42 (m, 2H), 7,39–7,36 (m, 3H), 7,24–7,22 (m, 2H), 7,16–7,11 (m, 3H), 4,42 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 15,4, 5,6 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,35 (dd, J = 15,4, 7,4 Hz, 1H), 2,01–1,89 (m, 1H), 1,68–1,33 (m, 5H); MS (FAB) m/e 376 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$) C, H, N.

6. Beispiel Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-4-phenylbutyramid

Schritt A t-Butyl-4-phenylbut-2-enoat

[0158] Zu einer Lösung aus 12,15 ml (45,78 mmol) t-Butyldiethylphosphonoacetat in 100 ml THF werden unter Argon bei 25°C 1,83 g (45,78 mmol) 60 % NaH in Öldispersion gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten lang bei 25°C gerührt, woraufhin 5,41 ml (41,62 mmol) Phenylacetaldehyd zugegeben werden. Nach 30 Minuten bei 25°C wird das Reaktionsgemisch zwischen 1 N HCl und Ethylether aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert. Eine Reinigung durch Flash-Kieselgelchromatographie bringt 6,3 g (69 %) t-Butyl-4-phenylbut-2-enoat als gelbes Öl hervor.

Schritt B 4-Phenylbut-2-ensäure

[0159] Eine Lösung aus 6,3 g (28,86 mmol) t-Butyl-4-phenylbut-2-enoat in 100 ml CH_2Cl_2 und 30 ml Trifluoressigsäure wird bei 25°C 18 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in vacuo konzentriert, um 4,67 g (99,85 %) 4-Phenylbut-2-ensäure als einen gelben kristallinen Feststoff zu erhalten.

Schritt C 3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-4-phenylbuttersäure

[0160] Ein Gemisch aus 2 g (12,53 mmol) 4-Phenylbut-2-ensäure, 1,8 ml (14,8 mmol) 4-Methoxybenzothiol und 0,4 ml (3,7 mmol) Piperidin wird 18 Stunden lang bei 110°C in einer Bombe erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Ethylether und 1N HCl aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert. Eine Reinigung durch Flash-Kieselgelchromatographie bringt 3,07 g (82 %) 3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-4-phenylbuttersäure als einen weißen kristallinen Feststoff hervor.

Schritt D N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenylsulfanyl)-4-phenylbutyramid

[0161] Zu einer Lösung aus 1 g (3,31 mmol) 3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-4-phenylbuttersäure in 30 ml CH_2Cl_2 werden bei 25°C unter Argon 0,2 ml DMF und anschließend 4,1 ml (8,27 mmol) 2 M Lösung von Oxalylchlorid in CH_2Cl_2 gegeben. Nach 1,5-stündigem Rühren bei 25°C werden 2,1 ml (16,53 mmol) O-Trimethylsilylhydroxylamin zugegeben und es folgt ein 18-stündiger Rührvorgang bei 25°C. Das Reaktionsgemisch wird zwischen CH_2Cl_2 und 1 N HCl aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert. Eine Reinigung durch Flash-Kieselgelchromatographie bringt 0,86 g (82 %) N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenylsulfanyl)-4-phenylbutyramid als einen gelben kristallinen Feststoff hervor.

Schritt E N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenylsulfonyl)-4-phenylbutyramid

[0162] Zu einer Lösung aus 0,86 g (2,71 mmol) des N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenylsulfanyl)-4-phenylbutyramids in 50 ml Methanol wird bei 0°C tropfenweise eine Lösung aus 2,5 g (4,1 mmol) Oxon, gelöst in 15 ml Wasser, gegeben. Nach 18-stündigem Rühren bei 25°C wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und dann zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und dann in vacuo konzentriert. Eine Reinigung durch Flash-Kieselgelchromatographie und Kristallisation von CH_2Cl_2 /Hexanen bringt 0,38 g (40 %) N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenylsulfonyl)-4-phenylbutyramid in der Form eines weißen kristallinen Feststoffs hervor;

Schmelzpunkt 118–120°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,05–2,15 (m, 1H), 2,4–2,55 (m, 1H), 2,6–2,75 (m, 1H), 3,0–3,1 (m, 1H), 3,8–3,95 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 7,05–7,3 (m, 7H), 7,7–7,85 (d, 2H), 8,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

7. Beispiel N-Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-3-phenylpropionamid

[0163] Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt gemäß dem 6. Beispiel, Schritte 3 bis 5, unter Verwendung von Zimtsäure anstelle von 4-Phenylbut-2-ensäure, um N-Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-3-phenylpropionamid zu erhalten, das dann in 0,744 g N-Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-3-phenylpropionamid in der Form eines weißen kristallinen Feststoffs umgewandelt wird;

Schmelzpunkt 157–159°C. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,7–2,9 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,7–4,8 (m, 1H), 7,0–7,1 (d, 2H), 7,1–7,2 (d, 2H), 7,2–7,35 (m, 3H), 7,45–7,55 (d, 2H), 8,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

[0164] 8. Beispiel 3-(4-(Methoxybenzolsulfonyl)-5-phenylpentansäurehydroxyamid

[0165] Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt gemäß dem 6. Beispiel, Schritte 1 bis 5, unter Verwendung von Hydrozimtaldehyd anstelle von Phenylacetaldehyd als Ausgangsaldehyd, um 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-5-phenylpentansäurehydroxyamid zu erhalten, das dann in 0,694 g 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-5-phenylpentansäurehydroxyamid in der Form eines gebrochenen weißen kristallinen Feststoffs umgewandelt wird; Schmelzpunkt 65–68°C. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,6–1,8 (m, 1H), 1,85–2,1 (m, 1H), 2,2–2,35 (m, 1H), 2,45–2,8 (m, 3H), 3,45–3,6 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 7,05–7,35 (m, 7H), 7,7–7,85 (d, 2H), 8,95 (s, 1H), 10,6 (s, 1H).

9. Beispiel 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-6-phenylhexansäurehydroxamid

[0166] Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt gemäß dem 6. Beispiel, Schritte 1 bis 5, unter Verwendung von 4-Phenylbutyraldehyd als Ausgangsaldehyd, das mit dem folgenden Verfahren hergestellt wird:

Oxydation von 4-Phenylbutanol

[0167] Zu einer Lösung aus 20 ml (39,94 mmol, 1,2 eq.) Oxalylchlorid in 100 ml CH_2Cl_2 werden bei -78°C unter Argon tropfenweise 5,7 ml (79,88 mmol) DMSO gegeben. Nach einem 1-stündigen Rührvorgang bei -78°C werden 5 g (33,28 mmol) 4-Phenylbutanol, gelöst in 20 ml CH_2Cl_2 , tropfenweise zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch 2 Stunden lang bei -78°C gerührt wurde, werden 23,2 ml (166,42 mmol) Triethylamin tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 0,5 Stunden lang bei -78°C , 1 Stunde lang bei 0°C und 1 Stunde lang bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen CH_2Cl_2 und 1 N HCl aufgeteilt. Die organische Lage wird gut mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert, um 5 g (100 %) 4-Phenylbutyraldehyd in der Form eines gelben Öls zu erhalten.

[0168] Im Anschluss an die Schritte 1 bis 5 wird 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-6-phenylhexansäure erhalten, die dann in 1,23 g 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-6-phenylhexansäurehydroxamid in der Form eines weißen Schaums umgewandelt wird; Schmelzpunkt 43–46°C. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,3–1,85 (m, 4H), 2,05–2,2 (m, 1H), 2,4–2,65 (m, 3H), 3,45–3,6 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 7,05–7,35 (m, 7H), 7,65–7,8 (d, 2H), 8,85 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

10. Beispiel 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-methyl-7-phenylheptansäurehydroxamid

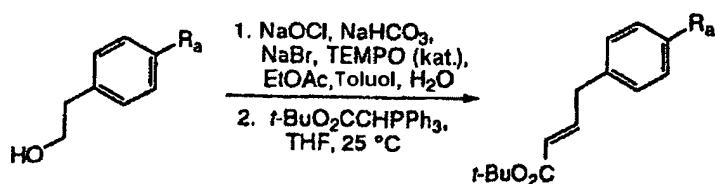
[0169] Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt gemäß dem 6. Beispiel, Schritte 1 bis 5, unter Verwendung von Methyl-5-phenylbutylketon anstelle des Ausgangsaldehyds. Das Keton wird mit dem folgenden Verfahren hergestellt:

[0170] Zu einer Lösung aus 2 g (11,22 mmol) 5-Phenylvaleriansäure in 75 ml CH_2Cl_2 werden bei 0°C unter Argon 2 Tropfen DMF und dann 7 ml (14,03 mmol) Oxalylchlorid gegeben. Es folgt ein 1-stündiger Rührvorgang bei 25°C ; anschließend werden 1,4 g (14,03 mmol) N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid und 2,7 ml (33,66 mmol, 3 eq) Pyridin der Reihe nach zugegeben und 72 Stunden lang bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen CH_2Cl_2 und 1 N HCl aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert, um 2,5 g (100 %) 5-Phenylpentansäuremethoxymethylamid in der Form eines gelben Öls zu erhalten.

[0171] Zu einer Lösung aus 2,5 g (11,30 mmol) des obigen 5-Phenylpentansäuremethoxymethylamids in 50 ml THF werden bei -78°C unter Argon 9 ml (12,43 mmol, 1,1 eq) 1,4 M MeLi in Diethylether gegeben. Es folgt ein 0,5-stündiger Rührvorgang bei -78°C und eine Abschreckung durch Zugabe von 1 N HCl. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Diethylether und Wasser aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert, um 2 g (100 %) Methyl-5-phenylbutylketon in der Form einer rot-braunen Flüssigkeit zu erhalten.

[0172] Im Anschluss an die Schritte 1 bis 5 wird 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-methyl-7-phenylheptansäurehydroxamid erhalten, das dann in 0,946 g 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-methyl-7-phenylheptansäurehydroxamid in der Form eines weißen Feststoffs umgewandelt wird; Schmelzpunkt 52–55°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,35 (s, 3H), 1,45–1,7 (m, 4H), 1,7–1,95 (m, 2H), 2,5–2,75 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 6,95–7,05 (d, 2H), 7,1–7,25 (m, 3H), 7,25–7,35 (m, 2H), 7,65–7,8 (d, 2H), 7,6–8,1 (bs, 1H), 9,35 (s, 1H).

[0173] 11. Beispiel Herstellung von (E)-t-Butyl-4-aryl-2-butennoaten zur Erzielung von Variationen in der R₃-Position von Verbindungen gemäß der Erfindung



Schritt A Herstellung von Phenylacetaldehyden

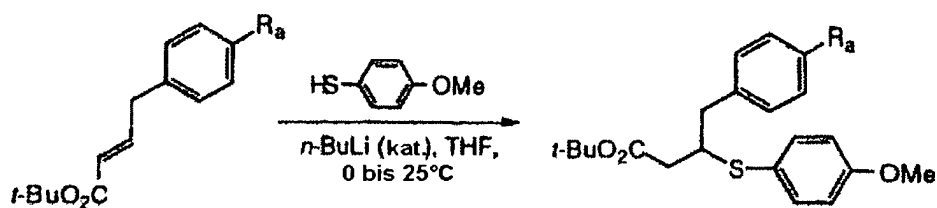
[0174] 2-Phenethylalkohole (R_a = Phenyl, O-Phenyl, O-Benzyl, O-n-Butyl) werden gemäß einer Modifikation des von Leanna et al. beschriebenen Verfahrens (Tetrahedron Lett. 33, 5029 (1992)) oxydiert, die nachfolgend für die Herstellung von 4-Biphenylacetaldehyd beschrieben wird, d.h. wobei R_a Phenyl ist.

[0175] Eine Lösung, die 2-(4-Biphenyl)ethylalkohol (1 g, 5,04 mmol), NaBr (0,53 g, 5,19 mmol) und TEMPO (8 mg, 0,05 mmol) in einem 7:7:1-Gemisch aus EtOAc, Toluol und Wasser (30 ml) enthält, wird auf 0 °C gekühlt. Unter kräftigem Rühren wird eine wässrige NaOCl-Lösung (0,35 M, 47 ml, 16,6 mmol), die mit NaHCO₃ (3,7 g, 44 mmol) gesättigt ist, in vier Portionen in 15-Minuten-Abständen zugegeben. Nach der letzten Zugabe ist die Reaktion gemäß TLC-Analyse abgeschlossen. Das weiße heterogene Reaktionsgemisch wird auf Umgebungstemperatur erwärmt und mit Diethylether und Wasser verdünnt. Die Lagen werden getrennt und die organische Phase wird nacheinander mit wässrigem Na₂S₂O₃ und Lake gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rohaldehyd ist gemäß TLC-Analyse homogen (Hexan/Ethylacetat, 2:1, R_f (Alkohol) = 0,35, R_f (Aldehyd) = 0,55) und wird direkt ohne weitere Reinigung verwendet.

Schritt B Herstellung von (E)-t-Butyl-4-phenyl-2-butennoaten

[0176] Zu einer Lösung, die den Rohaldehyd aus Schritt B in wasserfreiem THF (30 ml) enthält, wird (t-Butoxycarbonylmethylen(triphenylphosphoran) (1,9 g, 5,04 mmol) gegeben. Nach 15 Minuten wird eine zusätzliche Portion des Wittig-Reagens zugegeben (0,6 g, 1,5 mmol), um die Reaktion zum Abschluss zu bringen. Das Reaktionsgemisch wird in vacuo konzentriert und der Rohester wird durch Flash-Kieselgelchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 19:1) gereinigt, um 1,26 g (85 %) t-Butyl-4-(4-biphenyl)-2-butennoat als ein farbloses Öl zu erhalten, das gemäß TLC-Analyse homogen ist (Hexan/Ethylacetat, 2:1, R_f (Ester) = 0,85). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 3,52 (d, 2H), 5,75 (d, 1H), 7,02 (dt, 1H), 7,21–7,62 (m, 9H) ppm.

12. Beispiel Herstellung von (±)-t-Butyl-3-(4-methoxyphenyl)sulfanyl-4-arylbutanoaten zur Erzielung von Variationen in der R₃-Position von erfindungsgemäßen Verbindungen:

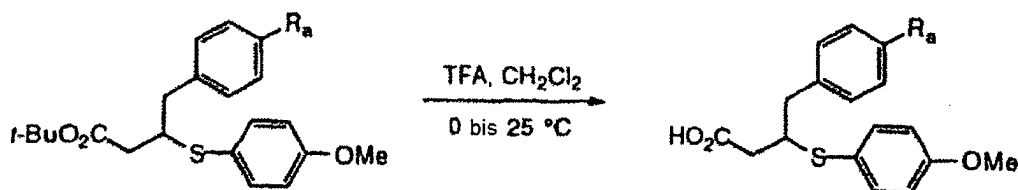


[0177] Die Konjugataddition von 4-Methoxybenzothiol zu verschiedenen (E)-t-Butyl-4-aryl-2-butennoaten (R_a = Phenyl, O-Phenyl, O-Benzyl, O-n-Butyl) erfolgt gemäß einer Modifikation der von Naito et al. beschriebenen Verfahrens (J. Org. Chem. 56, 6556 (1991)), die nachfolgend für die Herstellung von (±)-t-Butyl-3-(4-methoxyphenyl)sulfanyl-4-(4-benzyloxy)butanoat beschrieben wird.

[0178] Zu einer Lösung, die 4-Methoxybenzothiol (1,14 g, 8,32 mmol) in wasserfreiem THF (5 ml) enthält, wird bei 0 °C n-BuLi (1,1 M in Hexanen, 75 ml, 0,08 mmol) gegeben. Nach 15 Minuten wird eine Lösung, die (E)-t-Butyl-4-(4-benzyloxy)-2-butennoat (0,54 g, 1,66 mmol) in wasserfreiem THF (3 ml) enthält, zugegeben und das Reaktionsgemisch wird auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen. Nach 16 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether und Wasser verdünnt. Die Lagen werden getrennt und die organische Phase wird nacheinander mit wässrigem Na₂CO₃ und Lake gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das rohe (±)-t-Butyl-3-(4-methoxyphenyl)sulfanyl-4-(4-benzyloxy)butanoat (0,61 g, 79 %) wird ohne weitere Reinigung verwendet. TLC-Analyse (Hexan/Diethylether, 10:1, R_f (Butenoat) = 0,60, R_f (Butanoat) = 0,25). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 2,36 (m, 2H), 2,79 (ABq, 2H), 3,44 (Quint., 1H), 3,80

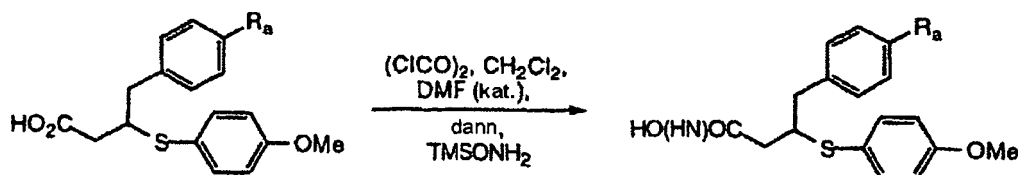
(s, 3H), 5,03 (s, 3H), 6,80–7,45 (m, 13H) ppm.

[0179] 13. Beispiel Herstellung von (±)-3-(4-Methoxyphenyl)sulfanyl-4-arylbuttersäure zur Erzielung von Variationen in der R³-Position von erfindungsgemäßen Verbindungen:



[0180] Das allgemeine Verfahren zum Entestern einer Serie von (±)-t-Butyl-3-(4-methoxyphenyl)sulfanyl-4-arylbutanoaten (R_a = Phenyl, O-Phenyl, O-Benzyl, O-n-Butyl) findet mit TFA in CH_2Cl_2 statt und wird nachfolgend für die Herstellung von (±)-3-(4-Methoxyphenyl)sulfanyl-4-(4-benzyloxy)buttersäure beschrieben. Eine Lösung, die (±)-t-Butyl-3-(4-methoxyphenyl)sulfanyl-4-(4-benzyloxy)butanoat (0,61 g, 1,31 mmol) in CH_2Cl_2 (12 ml) enthält, wird auf 0 °C gekühlt. Trifluoressigsäure (3 ml) wird in einer Portion zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen. Nach 16 Stunden wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert. Die rohe (±)-3-(4-Methoxyphenyl)sulfanyl-4-(4-benzyloxy)buttersäure (0,53 g, 100 %) wird ohne weitere Reinigung verwendet. TLC-Analyse (Hexan/Ethylacetat, 1: 1, R_f (Ester) = 0,95, R_f (Säure) = 0,30), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,52 (m, 2H), 2,83 (ABq, 2H), 3,48 (Quint., 1H), 3,79 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 6,80–7,45 (m, 13 H), 7,98 (br s, 1H) ppm.

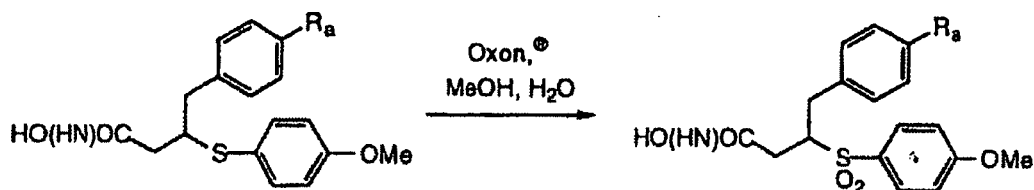
14. Beispiel Herstellung von (±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfanyl-4-arylbutyramiden zur Erzielung von Variationen in der R³-Position von erfindungsgemäßen Verbindungen:



[0181] Die Transformation einer Serie von (±)-3-(4-Methoxyphenyl)sulfanyl-4-arylbuttersäuren (R_a = Phenyl, O-Phenyl, O-Benzyl, O-n-Butyl) zu den entsprechenden Hydroxamsäuren wird mit dem allgemeinen Verfahren erreicht, das nachfolgend für die Herstellung von (±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfanyl-4-(4-biphenyl)butyramid beschrieben wird.

[0182] Zu einer Lösung, die (±)-3-(4-Methoxyphenyl)sulfanyl-4-(4-biphenyl)-buttersäure (0,82 g, 2,17 mmol) und DMF (0,17 ml, 2,17 mmol) in wässrigem CH_2Cl_2 (50 ml) enthält, wird Oxalylchlorid (0,69 g, 5,43 mmol) über eine Spritze zugegeben. Nach 1 Stunde wird TMSONH_2 (1,14 g, 10,8 mmol) in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan und Wasser verdünnt. Die Lagen werden getrennt und die organische Phase wird nacheinander mit 1 M HCL, Wasser und Lake gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Das rohe (±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfanyl-4-(4-biphenyl)butyramid (0,51 g, 60 %) wird ohne weitere Reinigung verwendet. TLC-Analyse (Ethylacetat, 1:1, R_f (Säure) = 0,20, R_f (Hydroxamsäure) = 0,20). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,38 (ABq, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 6,81 (d, 2H), 7,18–7,57 (m, 11 H), 8,01 (s, 1H) ppm.

15. Beispiel Herstellung von (±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-4-arylbutyramiden zur Erzielung von Variationen in der R³-Position von erfindungsgemäßen Verbindungen:



[0183] Die Oxydation einer Serie von (±)-N-Hydroxy-3-(4-Methoxyphenyl)sulfanyl-4-arylbutyramiden (R_a = Phenyl, O-Phenyl, O-Benzyl, O-n-Butyl) wird entweder mit Oxon oder m-CPBA unter Anwendung der allgemeinen Verfahren erreicht, die nachfolgend jeweils für die Herstellung von (±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sul-

fonyl-4-(4-nbutoxyphenyl)butyramid und (±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-4-(4-phenoxyphenyl)butyramid beschrieben werden.

1. Oxydation mit OxoAn

(±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-4-(4-nbutoxyphenyl)butyramid

[0184] Zu einer Lösung, die (±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-4-(4-n-butoxyphenyl)butyramid (540 mg, 1,38 mmol) in MeOH (25 ml) enthält, wird bei 0 °C eine Lösung aus Oxon (1,27 g, 2,07 mmol) in Wasser (20 ml) gegeben. Das heterogene Gemisch wird auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen. Nach 16 Stunden wird das Gemisch mit Diethylether und Wasser verdünnt und die Lagen werden getrennt. Die organische Phase wird nacheinander mit wässrigem Na₂S₂O₃ und Lake gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₃ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Rohsulfon wird durch Flash-Kieselgelchromatographie (CH₂Cl₂ zu 10 MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt, um 270 mg (47 %) (±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-4-(4-nbutoxyphenyl)butyramid als klaren, glasartigen Feststoff zu erhalten, der gemäß TLC-Analyse homogen ist (Ethylacetat, R_f (Sulfid) = 0,80, R_f (Sulfon) = 0,74). Schmelzpunkt 55–60 °C. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 0,89 (t, 3H), 1,39 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 2,22 (ABq, 2H), 2,72 (ABq, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 8,76 (s, 1H), 10,5 (s, 1H) ppm; Massenspektrum (FAB), m/z 422 (M+H)⁺.

(±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-4-(4-benzyloxyphenyl)butyramid

[0185] Wird das vorherige Verfahren unter Verwendung von Oxon durchgeführt, dann wird die Titelverbindung erhalten, die wie folgt gekennzeichnet ist: weißes, amorphes Pulver. Schmelzpunkt 128–130 °C. TLC-Analyse (Hexan/Ethylacetat, 1:2, R_f (Sulfid) = 0,45, R_f (Sulfon) = 0,33). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,24 (ABq, 2H), 2,75 (ABq, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,22–7,42 (m, 5H), 7,71 (d, 2H), 8,76 (s, 1H), 10,44 (s, 1H) ppm; Massenspektrum (FAB), m/z 456 (M+H)⁺.

2. Oxydation mit m-CPBA

(±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-4-(4-phenoxyphenyl)butyramid

[0186] Zu einer Lösung, die (±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-4-(4-phenoxyphenyl)butyramid (0,84 g, 2,05 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (20 ml) enthält, wird bei 0 °C m-CPBA (1,70 g, 10,2 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Umgebungstemperatur erwärmt und weitere 3 Stunden gerührt. Das heterogene Gemisch wird mit Diethylether und Wasser verdünnt und die Lagen werden getrennt. Die organische Phase wird nacheinander mit wässrigem NaHSO₃, wässrigem NaHCO₃ und Lake gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Rohsulfon wird durch Flash-Kieselgelchromatographie (CH₂Cl₂ zu 5 % MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt, um 190 mg (21 %) (±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-4-(4-phenoxyphenyl)butyramid als glasartigen weißen Feststoff zu erhalten, der gemäß TLC-Analyse homogen ist (Hexan/Ethylacetat, 1:2, R_f (Sulfid) = 0,50, R_f (Sulfon) = 0,40). Schmelzpunkt 65–70 °C. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,34 (ABq, 2H), 2,83 (ABq, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,08 (m, 5H), 7,31 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 8,78 (s, 1H), 10,47 (s, 1H) ppm; Massenspektrum (FAB), m/z 442 (M+H)⁺.

(±)-N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-4-(4-biphenyl)butyramid

[0187] Wird das vorherige Verfahren unter Verwendung von m-CPBA durchgeführt, dann wird die Titelverbindung erhalten, die wie folgt gekennzeichnet ist: klares, viskoses Glas. TLC-Analyse ((5 % MeOH/CH₂Cl₂, R_f (Sulfid) = 0,50, R_f (Sulfon) = 0,45). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,30 (ABq, 2H), 2,84 (ABq, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 7,02–7,78 (m, 13H), 8,76 (s, 1H), 10,49 (s, 1H) ppm; Massenspektrum (FAB), m/z 426 (M+H)⁺.

15. Beispiel 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-ethyl-7-phenylheptansäurehydroxamid

[0188] Die Herstellung der Titelverbindung findet gemäß dem 6. Beispiel statt, allerdings wird das Ausgangsketon (Ethyl-5-phenylbutylketon) gemäß Schema G hergestellt.

[0189] Zu einer Lösung aus 1,5 g (6,78 mmol) N-Methyl-N-methoxy-5-phenylpentanamid in 20 ml THF werden bei –78 °C unter Argon 13,56 ml (13,56 mmol, 2 eq) 1 M EtMgBr in THF gegeben. Es folgt ein Rührvorgang über 0,25 Stunden bei –78 °C, 0,75 Stunden bei 0 °C und eine Abschreckung durch Zugabe von 1N HCl. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Diethylether und Wasser aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasser-

freiem MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert, um 1,3 g (100 %) Ethyl-5-phenylbutylketon in der Form eines gelben Öls zu erhalten.

[0190] Das Ethyl-5-phenylbutylketon wird dann gemäß dem 6. Beispiel, Schritte A–C, zur Reaktion gebracht, um 3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-3-ethyl-7-phenylheptansäure zu bilden.

[0191] Zu einer Lösung aus 0,95 g (2,45 mmol) der 3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-3-ethyl-7-phenylheptansäure in 50 ml MeOH wird bei 0°C tropfenweise eine Lösung aus 2,26 g (3,68 mmol, 1,5 eq) Oxon gegeben, das in 15 ml Wasser gelöst ist. Nach einem 18-stündigen Rührvorgang bei 25°C wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und dann zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und dann in vacuo konzentriert. Eine Kristallisation durch Behandlung mit Hexanen bringt 1 g (100 %) 3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-3-ethyl-7-phenylheptansäure als weißes Pulver hervor.

[0192] Zu einer Lösung aus 0,4 g (0,99 mmol) 3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-3-ethyl-7-phenylheptansäure in 50 ml Methylenchlorid werden 0,47 g (2,96 mmol, 3 eq) O-Benzyl-hydroxylaminhydrochlorid, 0,13 g (0,247 mmol) HOBT, 0,54 ml (4,94 mmol, 5 eq) n-Methylmorpholin (NMM) und 0,25 g (1,28 mmol, 1,3 eq) EDCI gegeben. Nach 18-stündigem Rühren bei 25°C wird das Reaktionsgemisch zwischen Methylenchlorid und 1 N HCl aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und dann in vacuo konzentriert. Eine Reinigung durch Flash-Kieselgelchromatographie bringt 0,463 g (92 %) N-Benzoyloxy-3-(4-methoxyphenylsulfonyl)-3-ethyl-7-phenylheptanamid in der Form eines farblosen Öls hervor.

[0193] Eine Lösung aus 0,463 g (0,91 mmol) N-Benzoyloxy-3-(4-methoxyphenylsulfonyl)-3-ethyl-7-phenylheptanamid in 75 ml EtOH wird 3 Tage lang unter 50 psi H_2 mit 0,2 g 10 Pd auf Kohlenstoff geschüttelt. Das Gemisch wird filtriert und in vacuo konzentriert. Eine Reinigung durch Flash-Kieselgelchromatographie bringt 0,1 g (26 %) 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-ethyl-7-phenylheptansäurehydroxamid in der Form eines weißen Schaums hervor; Schmelzpunkt 44–46°C. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ (TMS) 0,97 (t, 3H), 1,45–1,9 (m, 8H), 2,4 (s, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 7,1–7,25 (m, 5H), 7,28 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,83 (s, 1H), 10,6 (s, 1H).

16. Beispiel 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3,7-diphenylheptansäurehydroxamid

[0194] Die Herstellung der Titelverbindung findet gemäß dem 6. Beispiel statt, allerdings wird das Ausgangsketon (Phenyl-5-phenylbutylketon) gemäß Schema G hergestellt.

[0195] Zu einer Lösung aus 1,5 g (6,78 mmol) N-Methyl-N-methoxy-5-phenylpentanamid in 20 ml THF werden bei –78°C unter Argon 7,5 ml (13,56 mmol, 2 eq) 1,8 M PhLi in THF gegeben. Es folgt ein Rührvorgang bei –78°C über 0,5 Stunden und eine Abschreckung durch Zugabe von 1 N HCl. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Diethylether und Wasser aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert. Eine Reinigung durch Flash-Kieselgelchromatographie bringt 1,3 g (80 %) Phenyl-5-phenylbutylketon in der Form eines gelben Öls hervor.

[0196] Das Phenyl-5-phenylbutylketon wird dann gemäß dem 6. Beispiel, Schritte A–E, zur Reaktion gebracht, um 0,051 g (48 %) 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3,7-diphenylheptansäurehydroxamid in der Form eines beigen Pulvers zu erhalten; Schmelzpunkt 75–78°C. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ (TMS) 1,4–1,7 (m, 4H), 2,4–2,55 (m, 2H), 2,6 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,93 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,1–7,35 (m, 10H), 8,78 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

17. Beispiel N-Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-3-methylbutyramid

[0197] Die Titelverbindung wird wie im 6. Beispiel, Schritte C–D, unter Verwendung von handelsüblicher 3,3-Dimethylacrylsäure anstelle von 4-Phenylbut-2-ensäure hergestellt. Das Produkt wird von Ethylacetat und Ether kristallisiert, um 0,275 g (61 %) N-Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-3-methylbutyramid in der Form eines weißen Pulvers zu erhalten; Schmelzpunkt 153–154°C. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ (TMS) 1,25 (s, 6H), 2,25 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 8,85 (s, 1H), 10,6 (s, 1H).

18. Beispiel N-Hydroxy-2-[1-(4-methoxybenzolsulfonyl)cyclopentyl]-acetamid

[0198] Die Titelverbindung wird gemäß dem 6. Beispiel, Schritte A–E, hergestellt, mit der Ausnahme, dass Cyclopentanon anstelle von Phenylacetaldehyd verwendet wird, um 0,435 g (74 %) N-Hydroxy-2-[1-(4-methoxybenzolsulfonyl)cyclopentyl]-acetamid in der Form eines weißen Pulvers zu erhalten; Schmelzpunkt 148–150°C. Das Produkt wird von Ether und Hexanen rekristallisiert. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ (TMS) 1,5 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,3 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,85 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

18. Beispiel [sic] N-Hydroxy-2-[1-(4-methoxybenzolsulfonyl)-4-phenylcyclohexyl]-acetamid

[0199] Die Titelverbindung wird gemäß dem 6. Beispiel, Schritte A–E, hergestellt, mit der Ausnahme, dass 4-Phenylcyclohexanon anstelle von Phenylacetaldehyd verwendet wird, um 0,396 g (23 %) N-Hydroxy-2-[1-(4-methoxybenzolsulfonyl)cyclopentyl]acetamid in der Form eines weißen Pulvers zu erhalten; Schmelzpunkt 210°C. Das Produkt wird durch Flash-Kieselgelchromatographie gereinigt und von Ethylacetat und Methano kristallisiert. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ (TMS) 1,72 (m, 6H), 2,1 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,15 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,78 (d, 2H), 8,75 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

19. Beispiel (2R*,3R*)-2-Amino-3-(4-methoxybenzol)sulfonyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0200] Die Titelverbindung wird im Rahmen der folgenden Schritte hergestellt:

Schritt A (Z)-Allyl-2-benzyloxycarbonylamino-7-phenyl-2-heptenoat

[0201] Zu einer Lösung aus 5-Phenylpentanol (5 g, 30,4 mmol), NaBr (3,2 g, 31,3 mmol) und TEMPO® (48 mg, 0,3 mmol) in EtOAc (60 ml), Toluol (60 ml) und Wasser (9 ml), die auf 0°C gekühlt ist, wird portionsweise (50 ml) eine Lösung aus NaOCl (0,35 M in H_2O , 287 ml, 100, 4 mmol) und NaHCO_3 (22,2 g, 264,8 mmol) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben. Die Reaktion wird durch die Zugabe von EtOH (10 ml) abgeschreckt. Das biphasische Gemisch wird getrennt und die organische Phase wird mit wässrigem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×100 ml), Lake (100 ml) gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um rohes 5-Phenylpentanal zu erhalten, das gemäß TLC-Analyse homogen ist [Hexan/EtOAc, 4:1, R_f (5-Phenylpentanol) = 0,30; R_f (5-Phenylpentanal) = 0,65] und ohne weitere Reinigung verwendet wird.

[0202] Der Rohaldehyd in wasserfreiem THF (20 ml) wird bei 0°C zu einer Lösung gegeben, die n(Benzyloxycarbonyl)- α -phosphonoglycintrimethylester (12, 1 g, 36, 5 mmol) und DBU (6,1 g, 39,5 mmol) in wasserfreiem THF (200 ml) enthält. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit EtOAc (200 ml) und Wasser (200 ml) verdünnt; verdünntes wässriges HCl (1M, 50 ml) wird zugegeben und die Lagen werden getrennt. Die organische Phase wird mit 1 M HCl (50 ml), Wasser (50 ml), Lake (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um rohes (Z)-Methyl-2-benzyloxycarbonylamino-7-phenyl-2-heptenoat zu erhalten, das gemäß TLC-Analyse homogen ist [Hexan/EtOAc, 4:1, R_f (Methyl-2-benzyloxycarbonylamino-7-phenyl-2-heptenoat) = 0,45] und ohne weitere Reinigung verwendet wird. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,22 (q, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,19 (br s, 1H), 6,62 (t, 1H), 7,12–7,40 (m, 10H) ppm.

[0203] Zu einer Lösung, die Rohester in 1,4-Dioxan (100 ml) enthält, wird wässriges NaOH (1 M, 50 ml) bei Umgebungstemperatur gegeben. Nach 16 Stunden wird eine zusätzliche Portion wässriges NaOH (1 M, 50 ml) zugegeben und 2 Stunden lang gerührt, bis die TLC-Analyse einen kompletten Esterverbrauch anzeigt. Das Reaktionsgemisch wird mit Diethylether (200 ml) und Wasser (200 ml) verdünnt und die Lagen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit konzentriertem HCl (10 ml) angesäuert und mit Diethylether (2×100 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte werden mit Wasser (50 ml), Lake (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um rohe (Z)-2-Benzyloxycarbonylamino-7-phenyl-2-heptensäure zu erhalten, die gemäß TLC-Analyse homogen ist [Hexan/EtOAc, 4:1, R_f (2-Benzyloxycarbonylamino-7-phenyl-2-heptensäure) = 0,01] und ohne weitere Reinigung verwendet wird. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,50 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,26 (q, 2H), 2,60 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,22 (br s, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,10–7,38 (m, 10H) ppm.

[0204] Allylbromid (3,6 g, 30,4 mmol) wird bei Umgebungstemperatur zu einem kräftig gerührten Gemisch aus Rohsäure und K_2CO_3 (8,6 g, 62 mmol) in wasserfreiem DMF (60 ml) gegeben. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether (200 ml) und Wasser (100 ml) verdünnt und die Lagen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (5×100 ml) und Lake (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rohester wird auf Kieselgel chromatographiert (Hexan/EtOAc, 19:1), um 9,5 g (79 %, 3 Schritte) (Z)-Allyl-2-benzyloxycarbonylamino-7-phenyl-2-heptenoat als klares, farbloses Öl zu erhalten, das gemäß TLC-Analyse homogen ist [Hexan/EtOAc, 4:1, R_f (Allyl-2-benzyloxycarbonylamino-7-phenyl-2-heptenoat) = 0,40]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 2,21 (q, 2H), 2,58 (t, 2H), 4,61 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,20 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,87 (m, 1H), 6,26 (br s, 1H), 6,63 (t, 1H), 7,10–7,34 (m, 10H) ppm.

Schritt B (2R*,3R*)-Allyl-2-benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanoat:

[0205] n-Butyllithium (1,1 M in Hexanen, 1,1 ml, 1,21 mmol) wird bei 0°C zu einer Lösung gegeben, die 4-Methoxybenzylthiol (17,1 g, 121 mmol) in wasserfreiem THF (200 ml) enthält. Nach 15 Minuten wird eine Lösung zugegeben, die (Z)-Allyl-2-benzyloxycarbonylamino-7-phenyl-2-heptenoat (9,5 g, 24,2 mmol) in wasserfreiem THF (40 ml) enthält. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach 16 Stunden wird das Reaktionsgemisch konzentriert (~ 30 % v/v) und der Rest wird in Diethylether (300 ml) gelöst. Die Etherlösung wird mit 5 % wässrigem Na₂CO₃ (5 × 50 ml) und Lake (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Rohsulfid wird auf Kieselgel chromatographiert (Hexan/EtOAc, 19:1 bis 9:1), um 12,5 g (96 %) (2R*,3R*)-Allyl-2-benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptanoat als klares, farbloses Öl zu erhalten, das gemäß TLC-Analyse homogen ist [Hexan/EtOAc, 4:1, R_f (Allyl-2-benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptanoat) = 0,42]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,64 (m, 6H), 2,62 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,07 (dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,70 (dd, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,23 (m, 1H), 5,62–5,80 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,28–7,47 (m, 10H) ppm; Massenspektrum (FAB) m/z 534(M+H)⁺.

Schritt C (2R*,3R*)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptansäure:

[0206] Eine Lösung, die (2R*,3R*)-Allyl-2-benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptanoat (12,5 g, 23,4 mmol), Ph₃P (6 g, 23,4 mmol), (Ph₃P)₄Pd (2 g, 2,34 mmol) und Glacial-HOAc (4 ml) in wasserfreiem THF (200 ml) enthält, wird 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird konzentriert und dann in EtOAc (200 ml) gelöst. Die EtOAc-Lösung wird mit verdünntem wässrigem NaOH (3 × 50 ml), 1 M wässrigem HCl (50 ml) und Lake (50 ml) verdünnt, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Rohsäure wird auf Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂ zu 10 MeOH/CH₂Cl₂), um 11,4 g (99 %) (2R*, 3R*)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptansäure als hygroskopischen, weißen Schaum zu erhalten, der gemäß TLC-Analyse homogen ist [5 MeOH/CH₂Cl₂, R_f (Allyl-2-Benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptanoat) = 0,85; R_f (2-Benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptansäure) = 0,45]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,63 (m, 6H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,59 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,56 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 7,10–7,40 (m, 12H) ppm; Massenspektrum (FAB) m/z 494 (M+H)⁺.

Schritt D (2R*,3R*)-N-Benzyloxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptanamid

[0207] Eine Lösung, die (2R*,3R*)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptansäure (3,1 g, 6,28 mmol), HOBT (0,85 g, 6,28 mmol), O-Benzylhydroxylamin HCl (3 g, 18,8 mmol), n-Methylmorpholin (3,1 g, 31,4 mmol) und EDAC-HCl (1,6 g, 8,16 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (70 ml) enthält, wird 16 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird konzentriert und der Rest wird in EtOAc (100 ml) gelöst. Die EtOAc-Lösung wird mit 0,5 M wässrigem HCl (3 × 30 ml) und Lake (30 ml) gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Rohamid wird auf Kieselgel (Hexan/EtOAc, 4:1 bis 2:1) chromatographiert, um 3 g (79 %) (2R*, 3R*)-N-Benzyloxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptanamid als weißen Schaum zu erhalten, der gemäß TLC-Analyse homogen ist [Hexan/EtOAc, 1:1, R_f(2-Benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptansäure) = 0,01; R_f (N-Benzyloxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptanamid) = 0,75]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38–1,74 (m, 6H), 2,57 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,84 (m, 2H), 5,05 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 6,77 (d, 2H), 7,13–7,36 (m, 17H), 9,07 (br s, 1H) ppm.

Schritt E (2R*,3R*)-N-Benzyloxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptanamid

[0208] Zu einer Lösung bei 0°C, die (2R*,3R*)-N-Benzyloxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfanyl-7-phenylheptanamid (3 g, 5,01 mmol) in MeOH (200 ml) enthält, wird Oxon (6,2 g, 10 mmol) in Wasser (200 ml) gegeben. Das weiße, biphasische Gemisch wird langsam auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach 16 Stunden wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert, um MeOH zu entfernen, anschließend mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (2 × 100 ml) gewaschen. Die kombinierten organischen Extrakte werden mit wässrigem NaHSO₃ (3 × 50 ml) und Lake (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Rohsulfoxide werden auf Kieselgel chromatographiert (Hexan/EtOAc, 4:1), um 1,8 g (58 %) eines diastereomeren Gemischs aus Sulfoxiden zu erhalten, das gemäß TLC-Analyse homogen erscheint [Hexan/EtOAc, 1:1, R_f (Sulfoxide) = 0,55].

[0209] Bei 0°C wird m-CPBA von praktischer Qualität (1 g, 5,85 mmol) zu einer Lösung gegeben, die das zuvor hergestellte Gemisch aus Sulfoxiden (1,8 g, 2,92 mmol) in CH₂Cl₂ (60 ml) enthält. Das Reaktionsgemisch wird auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und der Rest wird in Diethylether (100 ml) gelöst. Die Etherlösung wird mit wässrigem Na₂S₂O₃ (3 × 20 ml), wässrigem NaHCO₃ (3 × 20 ml) und Lake (20 ml) gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Rohsulfon wird auf Kieselgel chromatographiert (Hexan/EtOAc, 4:1), um 1,8 g (97 %) (2R*,3R*)-N-Benzoyloxy-2-benzoyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfonyl-7-phenylheptanamid als einen gebrochen weißen Feststoff zu erhalten, der gemäß TLC-Analyse homogen ist [Hexan/EtOAc, 1:1, R_f (N-Benzoyloxy-2-benzoyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfonyl-7-phenylheptanamid) = 0,72]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,24–1,58 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,91 (dd, 2H), 5,09 (s, 3H), 5,99 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,12–7,44 (m, 13H), 7,77 (d, 2H), 9,01 (br s, 1H) ppm; Massenspektrum (FAB) m/z 631(M+H)⁺.

[0210] Schritt F (2R*,3R*)-2-Amino-3-(4-methoxybenzol)sulfonyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid Eine Lösung, die (2R*,3R*)-N-Benzoyloxy-2-benzoyloxycarbonyl-amino-3-(4-methoxybenzol)sulfonyl-7-phenylheptanamid (10 g, 15,8 mmol) und 10 % Palladium auf Kohlenstoff (500 mg) in MeOH (250 ml) enthält, wird unter einer Wasserstoffatmosphäre (60 PSI) 8 Stunden lang bei Umgebungstemperatur geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird durch ein Kieselger-Pad filtriert und die Feststoffe werden mit MeOH (3 × 50 ml) gewaschen. Das klare Filtrat wird in vacuo konzentriert, um das Rohprodukt zu erhalten, das von wässrigem MeOH rekristallisiert wird, um 4,6 g (71 %) (2R*,3R*)-2-Amino-3-(4-methoxybenzol)sulfonyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid als einen gebrochen weißen Feststoff zu erhalten, der gemäß TLC-Analyse homogen ist [n-BuOH/HOAc/Wasser, 4:1:1, R_f (N-Benzoyloxy-2-benzoyloxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzol)sulfonyl-7-phenylheptanamid) = 0,99; R_f (2-Amino-3-(4-methoxybenzol)sulfonyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid) = 0,62]. Schmelzpunkt 103–106°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,14–1,42 (m, 2H), 1,43–1,63 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,47 (t, 2H), 3,68 (br s, 1H), 3,84 (s, 4H), 6,97 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,14–7,25 (m, 3H), 7,77 (d, 2H) ppm. Anal. berechn. für C₂₀H₂₆N₂O₅S: C, 59,1; H, 6,45; N, 6,89. Gefunden: C, 57,6; H, 6,53; N, 6,51.

20. Beispiel N-Hydroxy-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenylhexanamid

[0211] Die Titelverbindung wird gemäß den folgenden Schritten hergestellt:

Schritt A Methyl-2-(3,4-dimethylphenylthio)acetat

[0212] Ein Gemisch aus 3,4-Dimethoxythiophenol (3 g, 17,6 mmol), Methylbromacetat (1,67 ml, 17,6 mmol) und Kaliumcarbonat (2,4 g, 17,6 mmol) in Aceton (40 ml) wird unter Rückfluss 4 Stunden lang erhitzt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat wird zu Wasser gegeben und mit Ether extrahiert. Die Ether-Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt. Der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (7:3 Hexan:Ethylacetat), um 1 als ein Öl zu erhalten (2,6 g, 65 %). ¹H NMR (330 MHz, CDCl₃) δ (TMS) 3,57 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 6,79 (d, 1H), 7,00–7,10 (m, 2H).

Schritt B Methyl-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)acetat

[0213] Zu einer Lösung aus Methyl-2-(3,4-dimethylphenylthio)acetat (2,6 g, 11,5 mmol) in Dichlormethan (70 ml) wird 5 Minuten lang portionsweise 50 % m-Chlorperoxybenzoesäure (11,8 g, 34,5 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wird mit wässrigem Natriummetabisulfit und dann mit wässrigem Natriumbicarbonat extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt. Der Rest wird in heißem Ethylacetat gelöst und die Lösung wird mit Hexan verdünnt, um Methyl-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)acetat (1,6 g, 52 %) zu präzipitieren; Schmelzpunkt 81–83°C: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS) 3,72 (s, 3H), 3,94 (d, 6H), 4,12 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,58 (d, 1H).

Schritt C Methyl-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenylhexanoat

[0214] Zu einer Suspension aus 60 % NaH (0,23 g, 5,84 mmol) in wasserfreiem DMF (15 ml) wird eine Lösung aus Methyl-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)acetat in 20 ml DMF (1,6 g, 5,84 mmol) 10 Minuten lang tropfenweise gegeben. Das Gemisch wird 20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. 1-Bromo-4-phenylbutan (1,6 g, 5,84 mmol) wird zugegeben, und das Gemisch wird 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird zu 5 % HCl gegeben und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (7:3 Hexan:Ethylacetat), um Methyl-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenylhexanoat (1,3 g,

55 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,30–1,42 (m, 2H), 1,52–1,68 (m, 2H), 1,95–2,12 (m, 2H), 2,48–2,68 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,92 (d, 7H), 6,95 (d, 1H), 7,07–7,18 (m, 2H), 7,20–7,30 (m, 4H), 7,44 (d, 1H); MS (EI) m/e 406 (M^+).

Schritt D 2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenylhexansäure

[0215] Eine Lösung aus Methyl-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenylhexanoat (1,3 g, 3,2 mmol) und 10 % Natriumhydroxid (15 ml) in Ethanol (15 ml) wird 20 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird gekühlt und zu wässrigem HCl gegeben und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird in Ethylacetat gelöst, und die Lösung wird mit Hexan verdünnt, um 2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenylhexansäure (0,5 g, 40 %) zu präzipitieren: Schmelzpunkt 114–16°C. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}$) C, H: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,28–1,48 (m, 2H), 1,54–1,70 (m, 2H), 1,87–2,05 (m, 2H), 2,48–2,64 (m, 2H), 3,88 (d, 7H), 6,97 (d, 1H), 7,12–7,20 (m, 2H), 7,20–7,30 (m, 4H), 7,40–7,50 (m, 1H).

Schritt E N-Hydroxy-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenylhexanamid

[0216] Zu einer Lösung aus 2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenylhexansäure (0,3 g, 0,76 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wird 1 M Oxalylchlorid (1,5 ml, 1,5 mmol) gegeben. Die Lösung wird 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Es werden ein paar Milliliter Oxalylchlorid mehr zugegeben, und die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, und der Rest wird in Dichlormethan gelöst und O-(Trimethylsilyl)hydroxylamin (2 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in 5 % HCl gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, der Rest wird in Ethylacetat gelöst, und die Lösung wird mit Hexan verdünnt, um N-Hydroxy-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenylhexanamid (0,3 g, 100 %) zu präzipitieren: Schmelzpunkt 180–8°. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$) C, H, N: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -DMSO- d_6) δ (TMS) 1,18–1,45 (m, 2H), 1,50–1,68 (m, 2H), 1,72–2,02 (m, 2H), 2,42–2,60 (m, 2H), 3,69–3,80 (m, 1H), 3,90 (d, 6H), 6,96 (d, 1H), 7,08–7,18 (m, 2H), 7,18–7,28 (m, 2H), 7,40–7,52 (m, 3H).

21. Beispiel (E)-N-Hydroxy-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenamid

[0217] Die Titelverbindung wird gemäß den folgenden Schritten hergestellt:

Schritt A Methyl-3-keto-7-phenylheptenoat

[0218] Zu einer Suspension aus 60 % NaH (2,76 g, 69 mmol) in wasserfreiem DMF (50 ml) wird bei 0°C 10 Minuten lang tropfenweise eine Lösung aus Methylacetoacetat (8 g) in DMF (50 ml) gegeben. Das Gemisch wird auf –25°C gekühlt und 2,5 M n-Butyllithium (27,6 ml, 69 mmol) wird 5 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird 5 Minuten lang gerührt und 1-Bromo-3-phenylpropan (10,48 ml, 69 mmol) wird 5 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (6:1 Hexan:Ethylacetat), um Methyl-3-keto-7-phenylheptenoat als ein Öl (8 g 50 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,50–1,68 (m, 4H), 2,42–2,62 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,10–7,18 (m, 2H), 7,18–7,30 (m, 3H).

Schritt B Methyl-(E)- und (Z)-3-chloro-7-phenyl-2-heptenoat

[0219] Ein Gemisch aus Methyl-3-keto-7-phenylheptenoat (8 g, 34 mmol) und Phosphorpentachlorid (14,1 g, 68 mmol) in Hexan (60 ml) wird 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird in Eis gekühlt und Methanol (5 ml) wird langsam zugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 10 Minuten lang gerührt und zu Wasser gegeben und mit Hexan extrahiert. Die organische Lage wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt. Der Rest wird in Dichlormethan (70 ml) gelöst und 17 ml 2 M Oxalylchlorid werden zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden lang gerührt und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt. Der Rest wird in Dichlormethan gelöst und es wird etwas Methanol zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren wird das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (20:1 Hexan:Ethylacetat), um Methyl-(E)-3-chloro-7-phenyl-2-heptenoat (2,1 g, 25 %) als erste Komponente von der Säule und Methyl-(Z)-3-chloro-7-phenyl-2-heptenoat (1,4 g, 17 %) als zweite Komponente von der Säule zu erhalten: Methyl-(E)-3-chloro-7-phenyl-2-heptenoat, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,58–1,69 (m, 4H), 2,57–2,60 (m,

2H), 2,92–3,04 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,06 (s, 1H), 7,12–7,22 (m, 3H), 7,22–7,45 (m, 2H); Methyl(Z)-3-chloro-7-phenyl-2-heptenoat, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,58–1,78 (m, 4H), 2,38–2,50 (m, 2H), 2,57–2,62 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 6,00 (s, 1H), 7,12–7,27 (m, 3H), 7,27–7,38 (m, 2H).

Schritt C Methyl-(E)-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenoat

[0220] Ein Gemisch aus Methyl-(E)-3-chloro-7-phenyl-2-heptenoat (1,3 g, 5,1 mmol), 3,4-Dimethoxythiophenol (0,86 g, 5,1 mmol) und Kaliumcarbonat (0,7 g, 5,1 mmol) in Methanol (50 ml) wird 3 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat wird in Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird chromatographiert (4:1 Hexan:Ethylacetat), um Methyl-(E)-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenoat (0,6 g, 31 %) zu erhalten. Eine kleine Menge wird von Hexan rekristallisiert, um einen Schmelzpunkt von 53–5°C zu erhalten. Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$) C, H: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,68–1,82 (m, 4H), 2,60–2,70 (m, 2H), 2,80–2,92 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,12 (s, 1H), 6,82–6,92 (m, 2H), 6,98–7,08 (m, 1H), 7,13–7,31 (m, 5H); MS (EI) m/e 386 (M^+).

Schritt D (E)-[3,4-Dimethoxyphenyl]thio]-7-phenyl-2-heptensäure

[0221] Eine Lösung aus Methyl-(E)-3-[(3,4-Dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenoat (1,3 g, 3,3 mmol) und 10 % Natriumhydroxid (10 ml) in Ethanol (15 ml) wird 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Es wird ein wenig Wasser zugegeben, um einen Feststoff zu präzipitieren, der an der Luft getrocknet wird. Der Feststoff wird in Ethylacetat gelöst und die Lösung wird mit Hexan bis zum Trübungspunkt verdünnt, um (E)-[3,4-Dimethoxyphenyl]thio]-7-phenyl-2-heptensäure (0,4 g, 37 %) zu präzipitieren; Schmelzpunkt 138–40°C. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$) C, H: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,62–1,78 (m, 4H), 2,53–2,67 (m, 2H), 2,80–2,90 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,12 (s, 1H), 6,84–6,92 (m, 2H), 7,00–7,08 (m, 1H), 7,12–7,31 (m, 5H).

Schritt F (E)-N-Hydroxy-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenamid

[0222] Zu einer Lösung aus (E)-[3,4-Dimethoxyphenyl]thio]-7-phenyl-2-heptensäure (0,4 g, 1,1 mmol) in Dichlormethan (20 ml) werden ein paar Milliliter 2 M Oxalylchlorid gegeben. Die Lösung wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird in Dichlormethan gelöst und O-(Trimethylsilyl)hydroxylamin (2 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde lang gerührt, in wässriges HCl gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lage wird in vacuo entfernt, der Rest wird in Ethylacetat gelöst und die Lösung wird bis zum Trübungspunkt mit Hexan verdünnt, um (E)-N-Hydroxy-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenamid (0,3 g, 75 %) zu präzipitieren; Schmelzpunkt 165–7°C. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,68–1,80 (m, 4H), 2,58–2,62 (m, 2H), 2,88–3,00 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,88 (s, 1H), 6,82–6,92 (m, 2H), 7,00–7,08 (m, 1H), 7,11–7,30 (m, 5H); MS (FAB) m/e 387($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0223] 22. Beispiel (E)-N-Hydroxy-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-7-phenyl-2-heptenamid

[0224] Zu einer Lösung aus (E)-N-Hydroxy-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenamid (0,3 g, 0,77 mmol) in Methanol (20 ml) wird 1 g (1,6 mmol) Oxon gegeben, das in 10 ml Wasser aufgelöst ist. Das Gemisch wird 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lage wird über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird bis zum Trübungspunkt mit Hexan verdünnt, um (E)-N-Hydroxy-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-7-phenyl-2-heptenamid (0,16 g, 50 %) zu präzipitieren; Schmelzpunkt 123–6°C. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$) C, H, N: ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d_6$) δ (TMS) 1,36–1,60 (m, 4H), 2,42–2,55 (m, 2H), 2,69–2,82 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,89–7,20 (m, 7H), 7,40–7,50 (m, 1H); MS (FAB) m/e 419($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

23. Beispiel (Z)-N-Hydroxy-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenamid

[0225] Die Titelverbindung wird gemäß den folgenden Schritten hergestellt:

Schritt A Methyl-(Z)-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenoat

[0226] Ein Gemisch aus Methyl-(Z)-3-chloro-7-phenyl-2-heptenoat (0,7 g, 2,77 mmol), 3,4-Dimethoxythiophenol (0,47 g, 2,77 mmol) und Kaliumcarbonat (0,38 g, 2,77 mmol) in Methanol (30 ml) wird 3 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird zu wässrigem HCl gegeben und mit Ether extrahiert. Die organische

Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (4:1 Hexan:Ethylacetat), um Methyl-(Z)-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenoat als ein Öl zu erhalten (0,8 g, 75 %): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,30–1,53 (m, 3H), 1,62–1,76 (m, 1H), 2,03–2,18 (m, 2H), 2,38–2,48 (m, 1H), 2,64–2,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,78–3,90 (m, 6H), 5,78 (s, 1H), 6,72–6,82 (m, 1H), 6,92–7,00 (m, 1H), 7,05–7,10 (m, 1H), 7,20–7,38 (m, 5H).

Schritt B (Z)-3-[3,4-Dimethoxyphenyl]thio]-7-phenyl-2-heptensäure

[0227] Eine Lösung aus Methyl-(Z)-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenoat (0,9 g, 2,3 mmol) und ein paar Milliliter 2 N Natriumhydroxid in Ethanol (15 ml) wird 3 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird in wässriges HCl gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird bis zum Trübungspunkt mit Hexan verdünnt, um (Z)-3-[3,4-Dimethoxyphenyl]thio]-7-phenyl-2-heptensäure (0,13 g, 15 %) zu präzipitieren; Schmelzpunkt 128–30°. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$) C, H: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,32–1,48 (m, 4H), 2,08–2,18 (m, 2H), 2,40–2,50 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,82 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,98–7,10 (m, 3H), 7,10–7,28 (m, 3H).

Schritt C (Z)-N-Hydroxy-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenamid

[0228] Zu einer Lösung aus (Z)-3-[3,4-Dimethoxyphenyl]thio]-7-phenyl-2-heptensäure (0,3 g, 0,8 mmol) in Dichlormethan (20 ml) werden ein paar Milliliter 2 M Oxalylchlorid gegeben. Die Lösung wird 20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird in Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wird O-(Trimethylsilyl)-hydroxylamin (1 ml) gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 40 Minuten lang gerührt und zu wässrigem HCl gegeben. Das Gemisch wird mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt. Der Rest wird in Ethylacetat gelöst und die Lösung wird bis zum Trübungspunkt mit Hexan verdünnt, um einen Teil der (E)-Form zu erhalten. Eine weitere Verdünnung des Filtrats mit Hexan bringt (Z)-N-Hydroxy-3-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-7-phenyl-2-heptenamid (0,078 g, 26 %) hervor; Schmelzpunkt 148–50°C. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$) C, H, N: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,35–1,50 (m, 4H), 2,04–2,18 (m, 2H), 2,42–2,52 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,68 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,98–7,11 (m, 3H), 7,11–7,30 (m, 3H).

24. Beispiel N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)thio-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptanamid

[0229] Die Titelverbindung wird gemäß den folgenden Schritten hergestellt:

Schritt A Methyl-3-oxo-2-(1-propen-3-yl)butanoat

[0230] Ein Gemisch aus Methylacetoacetat (11,6 g, 100 mmol), Allylbromid (12,1 g, 100 mmol) und Kaliumcarbonat (13,8 g, 100 mmol) in Aceton (70 ml) wird 18 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat verdampft. Der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (15:1 Hexan:Ethylacetat), um Methyl-3-oxo-2-(1-propen-3-yl)butanoat (8,8 g, 47 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 2,22 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 3,54 (t, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,90 – 5,12 (m, 2H), 5,60–5,82 (m, 1H).

Schritt B Methyl-3-oxo-2-(1-propen-3-yl)-7-phenylheptanoat

[0231] Zu einer Suspension aus 60 % Natriumhydrid (2 g, 51,2 mmol) in wasserfreiem THF (70 ml) wird 10 Minuten lang tropfenweise Methyl-3-oxo-2-(1-propen-3-yl)butanoat (8 g, 51,2 mmol) in THF (20 ml) gegeben. Das Gemisch wird auf –25° gekühlt und 2,5 M n-Butyllithium (20,4 ml, 51,2 mmol) wird 5 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird 5 Minuten lang gerührt und 1-Bromo-3-phenylpropan (7,78 ml, 51,2 mmol) in THF (10 ml) wird 5 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in 5 wässriges HCl gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (9:1 Hexan:Ethylacetat), um Methyl-3-oxo-2-(1-Propan-3-yl)-7-phenylheptanoat (7,4 g, 53 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,53–1,68 (m, 4H), 2,08–2,20 (m, 1H), 2,42–2,62 (m, 4H), 3,48 (t, 1H), 3,52 (t, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,94–5,18 (m, 2H), 5,62–5,70 (m, 1H), 7,08–7,30 (m, 5H).

Schritt C Methyl-3-hydroxy-2-(1-propen-3-yl)-7-phenylheptanoat

[0232] Zu einer Lösung aus Methyl-3-oxo-2-(1-Propan-3-yl)-7-phenylheptanoat (7,4 g, 26,98 mmol) in Metha-

nol (30 ml) wird 5 Minuten lang portionsweise Natriumborhydrid (1,2 g, 32 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in 5 % wässriges HCl gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um Methyl-3-hydroxy-2-(1-propen-3-yl)-7-phenylheptanoat als ein Öl zu erhalten (6,5 g, 91 %) : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,42–1,72 (m, 4H), 2,08–2,22 (m, 1H), 2,30–2,62 (m, 4H), 2,78 (t, 1H), 3,48 (t, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,72–3,98 (m, 1H), 4,90–5,12 (m, 2H), 5,60–5,88 (m, 1H), 7,07–7,30 (m, 5H); MS (FAB) m/e 276 ($\text{m}+\text{H}$)⁺.

Schritt D Methyl-3-methansulfonyloxy-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptanoat

[0233] Zu einer Lösung aus Methyl-3-hydroxy-2-(1-propen-3-yl)-7-phenylheptanoat (6,5 g, 23,5 mmol) in Dichlormethan (70 ml) wird Triethylamin (4,7 g, 47 mmol) gegeben. Zu diesem Gemisch wird 5 Minuten lang tropfenweise Methansulfonylchlorid (1,96 ml, 25,5 mmol) gegeben. Ein paar Milligramm DMAP werden zugegeben, und das Gemisch wird 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in 5 % HCl gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um Methyl-3-methansulfonyloxy-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptanoat als ein Öl zu erhalten (7,1 g, 85 %) : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,38–1,80 (m, 4H), 2,08–2,18 (m, 1H), 2,32–2,48 (m, 2H), 2,48–2,68 (m, 2H), 2,70–2,90 (m, 1H), 2,90–3,00 (m, 3H), 3,48 (t, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,82–4,92 (m, 1H), 4,92–5,12 (m, 2H), 5,60–5,82 (m, 1H), 7,10–7,35 (m, 5H); MS (FAB) m/e 354($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Schritt E Methyl-3-(4-methoxyphenyl)thio-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptanoat

[0234] Ein Gemisch aus Methyl-3-methansulfonyloxy-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptanoat (7,1 g, 20 mmol), 4-Methoxythiophenol (2,8 g, 20 mmol) und Kaliumcarbonat (2,76 g, 20 mmol) in Methanol (70 ml) wird 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat wird zu wässriges HCl gegeben und mit Ether extrahiert. Die Ether-Lage wird mit 5 Natriumhydroxid extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (20:1 Hexan:Ethylacetat), um Methyl-3-(4-methoxyphenyl)thio-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptanoat (1 g, 12,5 %) zu erhalten: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,5840–1,70 (m, 4H), 2,48–2,75 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,78 (s, 6H), 4,13 (s, 1H), 4,90–5,08 (m, 2H), 5,60–5,80 (m, 1H), 6,80 (m, 3H), 7,10–7,48 (m, 6H); MS (FAB) m/e 398 (M^+).

Schritt F 3-(4-Methoxyphenyl)thio-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptansäure

[0235] Ein Gemisch aus Methyl-3-(4-methoxyphenyl)thio-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptanoat (1 g, 2,5 mmol) in Ethanol (15 ml), das 1 N Natriumhydroxid (10 ml) enthält, wird 3 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und zu 5 % HCl gegeben und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (1:1 Hexan:Ethylacetat), um 3-(4-Methoxyphenyl)thio-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptansäure als ein Öl (0,2 g, 21 %) zu erhalten:

[0236] ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,35–1,65 (m, 4H), 1,70–1,90 (m, 1H), 2,02–2,36 (m, 1H), 2,45–2,62 (m, 2H), 2,68–2,87 (m, 1H), 3,02–3,32 (m, 2H), 3,62–3,92 (m, 4H), 4,87–5,09 (m, 2H), 5,42–5,68 (m, 1H), 6,7862–6,90 (m, 3H), 7,02–7,42 (m, 6H); MS (FAB) m/e 384($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Schritt G N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)thio-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptanamid

[0237] Zu einer Lösung aus 3-(4-Methoxyphenyl)thio-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptansäure (0,2 g, 0,52 mmol) in Dichlormethan (20 ml) werden ein paar Milliliter 1 M Oxalylchlorid gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Die Lösung wird verdampft und der Rest wird in Dichlormethan (15 ml) gelöst. Zu dieser Lösung werden 2 ml O-(Trimethylsilyl)-hydroxylamin gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in 5 % wässriges HCl gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um 0,2 g N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)thio-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptanamid als ein Öl zu erhalten, das im nächsten Schritt ohne Reinigung verwendet wird (100 %); MS (FAB) m/e 399 (M^+).

25. Beispiel N-Hydroxy-2-(1-Propan-3-yl)-3-(4-methoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid

[0238] Zu einer Lösung aus N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)thio-2-(1-Propan-3-yl)-7-phenylheptanamid (0,2

g, 0,5 mmol) in Methanol (10 ml) wird eine Lösung aus Oxon (0,3 g, 0,5 mmol in 5 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (4:1 Hexan:Ethylacetat und dann 100 % Methanol). Der Methanolrest wird weiter durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt (55–60 Acetonitril:0,1 % TFA), um N-Hydroxy-2-(1-Propan-3-yl)-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid (0,02 g, 10 %) als einen Schaum zu erhalten; MS (FAB) m/e 431 ($M+H$)⁺.

[0239] Zu einer Lösung aus N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)thio-2-(1-propan-3-yl)-7-phenylheptanamid (0,9 g, 2,2 mmol) in Methanol (30 ml) wird eine Lösung aus Oxon (2,77 g, 4,4 mmol) in 20 ml Wasser 5 Minuten lang langsam zugegeben. Das Gemisch wird 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird durch chirale HPLC chromatographiert, um vier Fraktionen zu erhalten – 0,01 g, 0,02 g, 0,033 g und 0,08 g.

26. Beispiel N-Hydroxy-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarboxamid

[0240] Die Titelverbindung wird gemäß den folgenden Schritten hergestellt:

Schritt A Methyl-2-oxo-3-(phenylpropyl-1-yl)cyclopentancarboxylat

[0241] Zu einer Suspension aus 60 % NaH (1,2 g, 30 mmol) in wasserfreiem THF (30 ml) in einem Eisbad wird 5 Minuten lang tropfenweise eine Lösung aus Methyl-2-oxocyclopentancarboxylat (4,26 g, 30 mmol) in 10 ml THF zugegeben. Das Gemisch wird 20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird auf -25°C gekühlt und 2,5 M n-Butyllithium wird 5 Minuten lang zugegeben (12 ml, 30 mmol). Nach 5-minütigem Rühren wird 1-Bromo-3-phenylpropan (4,6 ml, 30 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (6:1 Hexan:Ethylacetat), um Methyl-2-oxo-3-(3-phenylpropyl-1-yl)cyclopentancarboxylat (1 g, 13 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,22–1,50 (m, 2H), 1,62–1,90 (m, 4H), 2,12–2,38 (m, 4H), 2,58–2,69 (m, 2H), 3,75 (s, 3H) 7,10–7,32 (m, 5H); MS (EI) m/e 260 (M)⁺.

Schritt B Methyl-2-chloro-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarboxylat

[0242] Zu einem Gemisch aus Methyl-2-oxo-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-cyclopentancarboxylat (1 g, 3,8 mmol) in Hexan (40 ml) wird Phosphorpentachlorid (1,5 g, 7,6 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 2,5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird in Eis gekühlt und Methanol (ein paar ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in Wasser gegossen und mit Hexan extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die organische Lage wird in vacuo entfernt und der Rest wird in Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden 2 M Oxalylchlorid (ein paar ml) gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, der Rest wird in Dichlormethan gelöst und Methanol (ein paar ml) wird zugegeben. Die Lösung wird 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (20:1 Hexan/Ethylacetat), um Methyl-2-chloro-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarboxylat (0,2 g, 20 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,50–1,70 (m, 4H), 1,78–1,92 (m, 1H), 2,07–2,19 (m, 1H), 2,53–2,71 (m, 4H), 2,78–2,92 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 7,17–7,32 (m, 5H); MS (EI) m/e 278 (M)⁺.

Schritt C Methyl-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarboxylat

[0243] Ein Gemisch aus Methyl-2-chloro-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarboxylat (0,2 g, 0,72 mmol), 3,4-Dimethoxythiophenol (0,12 g, 0,72 mmol) und Kaliumcarbonat (0,1 g, 0,72 mmol) in Methanol (20 ml) wird 6 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Gemisch 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde, wird es 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird in Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (4:1 Hexan:Ethylacetat), um Methyl-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarboxylat (0,17 g, 58 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,10–1,70 (m, 5H), 1,88–1,98 (m, 1H), 2,31–2,40 (t, 3H), 2,58–2,70 (t, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,68–6,75 (d, 1H), 6,95–7,09 (m, 4H), 7,17–7,30 (m, 3H); MS (EI) m/e 412 (M)⁺.

Schritt D 2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)thio]-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarbonsäure

[0244] Ein Gemisch aus Methyl-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarboxylat (0,5 g, 1,2 mmol) und 10 Natriumhydroxid (5 ml) in Ethanol (10 ml) wird 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und in wässriges HCl gegossen. Das Gemisch wird mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um 2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)thio]-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarbonsäure (0,4 g, 85 %) zu erhalten: Schmelzpunkt 146–8°C. Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$) C, H, N: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,10–1,70 (m, 5H), 1,83–2,02 (m, 1H), 2,32–2,41 (t, 2H), 2,60–2,72 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,69–6,75 (d, 1H), 6,94–7,00 (m, 2H), 7,00–7,10 (d, 2H), 7,18–7,32 (m, 3H); MS (EI) m/e 398 (M^+).

Schritt E N-Hydroxy-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarboxamid

[0245] Zu einer Lösung aus 2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)thio]-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarbonsäure (0,6 g, 1,5 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wird 2 M Oxalylchlorid (1,5 ml, 3 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, der Rest wird in Dichlormethan gelöst und O-(Trimethylsilyl)hydroxylamin (0,3 ml, 3 mmol) wird zugegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in 5 % HCl gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (100 % Ethylacetat). Das Produkt wird in der Mindestmenge von Ethylacetat gelöst, und die Lösung wird bis zum Trübungspunkt mit Hexan verdünnt, um N-Hydroxy-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarboxamid zu präzipitieren, nachdem sie über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde (0,1 g, 16 %): Schmelzpunkt 44–6°C. Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,42–1,78 (m, 5H), 1,90–2,08 (m, 1H), 2,38–2,50 (m, 2H), 2,59–2,78 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,72–6,79 (d, 1H), 6,88–6,98 (m, 2H), 6,98–7,10 (d, 2H), 7,10–7,30 (m, 3H), 9,02 (s, 1H); MS (Ionenspray) m/e 413($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

27. Beispiel N-Hydroxy-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarboxamid

[0246] Zu einer Lösung aus N-Hydroxy-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)thio]-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarboxamid (0,2 g, 0,4 mmol) in Methanol (15 ml) werden 0,5 g (0,8 mmol) Oxon gegeben, das in 5 ml Wasser aufgelöst ist. Das Gemisch wird 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (100 % Ethylacetat und dann 100 % Methanol). Das Methanol wird in vacuo entfernt und der Rest wird mit Ether (50 ml) trituriert und filtriert. Das Filtrat wird in vacuo entfernt, der Rest wird in Methanol gelöst und die Lösung wird mit Wasser verdünnt und lyophilisiert, um N-Hydroxy-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(3-phenylpropyl-1-yl)-1-cyclopentencarboxamid zu erhalten (0,02 g, 11 %): Schmelzpunkt 70–3°C. Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,22–1,90 (m, 6H), 2,40–2,60 (m, 2H), 2,75–2,88 (m, 2H), 3,08–3,12 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,88–6,98 (d, 1H), 7,08–7,32 (m, 5H); MS (Fab) m/e 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

28. Beispiel N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl-7-phenyl-2-heptenamid

[0247] Die Titelverbindung wird gemäß den folgenden Schritten hergestellt:

Schritt A 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-oxo-5-phenylpentan

[0248] Zu einer Lösung aus 5-Phenylvaleriansäure (10 g, 56,1 mmol) in Dichlormethan (70 ml) wird 2 M Oxalylchlorid (33,5 ml, 67 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt. Der Rest wird in Dichlormethan (60 ml) gelöst und Veratrol (11,6 g, 84 mmol) wird zugegeben. Das Gemisch wird in Eis gekühlt und Aluminiumchlorid (7,4 g, 56,1 mmol) wird 10 Minuten lang portionsweise zugegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden lang gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wird zu wässrigem HCl gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (7:3 Hexan:Ethylacetat), um 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-oxo-5-phenylpentan (5,5 g, 33 %) zu erhalten; Schmelzpunkt 56–8°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,68–1,82 (m, 4H), 2,52–2,61 (t, 2H), 2,88–2,98 (t, 2H), 3,95 (s, 6H), 6,82–6,92 (m, 2H), 7,10–7,30 (m, 4H), 7,48–7,60 (m, 2H); MS (EI) m/e 298 (M^+).

Schritt B Ethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenyl-2-heptenoat

[0249] Zu einer Lösung aus Triethylphosphonoacetat (0,38 g, 1,68 mmol) in wasserfreiem THF (15 ml), die in einem Eisbad gekühlt wird, wird 3 Minuten lang tropfenweise 0,5 M Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (3,36 ml, 1,68 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 20 Minuten lang gerührt und eine Lösung aus 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-oxo-5-phenylpentan (0,5 g, 1,68 mmol) in THF (10 ml) wird 3 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird 3 Tage lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird zu einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gegeben und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (4:1 Hexan:Ethylacetat), um Ethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenyl-2-heptenoat (0,1 g, 16 %) zu erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,29–1,36 (t, 3H), 1,42–1,58 (m, 2H), 1,62–1,75 (m, 2H), 2,53–2,62 (t, 2H), 3,08–3,19 (t, 2H), 3,89 (s, 6H), 4,16–4,26 (q, 2H), 6,02 (s, 1H), 6,82–6,88 (d, 1H), 6,90–7,10 (d, 1H), 7,00–7,10 (m, 1H), 7,10–7,20 (m, 3H), 7,20–7,30 (m, 2H); MS (EI) m/e 368 (M^+).

Schritt C 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-phenyl-2-heptensäure

[0250] Ein Gemisch aus Ethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenyl-2-heptenoat (0,9 g, 2,4 mmol) und 10 Natriumhydroxid (10 ml) in Ethanol (20 ml) wird 1 Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt, zu wässrigem HCl gegeben und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-phenyl-2-heptensäure als ein Öl zu erhalten (0,7 g, 87 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,48–1,60 (m, 2H), 1,60–1,80 (m, 2H), 2,58–2,69 (t, 2H), 3,10–3,20 (t, 2H), 3,90 (s, 6H), 6,08 (s, 1H), 6,80–6,90 (d, 1H), 6,90–6,98 (s, 1H), 6,98–7,09 (d, 1H), 7,09–7,32 (m, 5H); MS (EI) m/e 340 (M^+).

Schritt D N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenyl-2-heptenamid

[0251] Zu einer Lösung aus 33 (0,7 g, 2,1 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wird 2 M Oxalylchlorid (3 ml, 6 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird in Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wird O-(Trimethylsilyl)-hydroxylamin (0,5 ml, 3,6 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird zu wässrigem HCl gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (1:1 Hexan:Ethylacetat und dann 100 Ethylacetat). Der Produktrest wird in Ether (1 ml) gelöst und verdampft, um N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenyl-2-heptenamid als einen hygroskopischen Schaum (0,08 g, 11 %) zu erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,42–1,78 (m, 4H), 2,51–2,63 (t, 2H), 3,08–3,22 (t, 2H), 4,01 (s, 6H), 5,78 (s, 1H), 6,80–6,92 (m, 2H), 6,92–7,08 (m, 1H), 7,10–7,32 (m, 5H); MS (Ionenspray) m/e 356($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

28. Beispiel [sic] N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenylheptanamid

[0252] Die Titelverbindung wird gemäß den folgenden Schritten hergestellt:

Schritt A Ethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenylheptanoat

[0253] Eine Lösung aus Ethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenyl-2-heptenoat (0,4 g, 1,1 mmol) in Ethanol (20 ml), die 10 % Pd/C (ein paar mg) enthält, wird 4 Stunden lang bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffballon gerührt. Der Katalysator wird filtriert und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um Ethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenylheptanoat (0,3 g, 73 %) als ein Öl zu erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,11–1,20 (t, 3H), 1,20–1,65 (m, 6H), 2,45–2,59 (m, 4H), 2,92–3,10 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 4,00–4,08 (q, 2H), 6,62–6,82 (m, 3H), 7,02–7,28 (m, 5H); MS (EI) m/e 370 (M^+).

Schritt B 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-phenylheptansäure

[0254] Eine Lösung aus Ethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenylheptanoat (0,3 g, 0,8 mmol) und 10 Natriumhydroxid (5 ml) in Ethanol (10 ml) wird 30 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und zu wässrigem HCl gegeben und mit Ether extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-phenylheptansäure (0,25 g, 92 %) zu erhalten; MS (EI) m/e 342 (M^+).

Schritt C N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenylheptanamid

[0255] Zu einer Lösung aus 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-phenylheptansäure (0,25 g, 0,7 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wird 2 M Oxalylchlorid (ein paar ml) gegeben. Die Lösung wird 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird in Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wird O-(Trimethylsilyl)hydroxylamin (0,2 ml) gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in wässriges HCl gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lage wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (100 % Ethylacetat und dann 100 % Methanol). Der Produktrest wird mit Ethylacetat trituriert und filtriert. Das verdampfte Filtrat wird in Methanol gelöst und mit Wasser verdünnt. Die Lösung wird lyophilisiert, um N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenylheptanamid (0,03 g, 11 %) zu erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,10–1,78 (m, 6H), 2,18–2,64 (m, 4H), 2,94–3,08 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 6,60–6,82 (m, 3H), 7,04–7,28 (m, 5H); MS (EI) m/e 357 (M^+).

29. Beispiel (+)- und (-)-(2S, 3R)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid

[0256] Die Titelverbindungen werden gemäß den folgenden Schritten hergestellt:

Schritt A 4-Phenylsulfanylbuttersäure

[0257] Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 10,4 g, 0,26 Mol) in wasserfreiem THF (400 ml) wird bei Umgebungstemperatur mit einer Spritze tropfenweise Thiophenol (26 g, 0,23 Mol) gegeben. Die resultierende weiße Suspension wird 30 Minuten lang unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und anschließend wird γ -Butyrolacton (22,4 g, 0,26 Mol) zugegeben. Das Gemisch wird auf leichten Rückfluss erwärmt und 6 Stunden lang gerührt, woraufhin es eine feste Masse wird und auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht stehen gelassen wird. Das Gemisch wird in Wasser (1200 ml) gelöst, das 1 N NaOH (100 ml) enthält, und mit Diethylether (2 \times 500 ml) extrahiert. Die wässrige Lage wird mit 1 N HCl angesäuert und mit Diethylether (3 \times 500 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Lake (300 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um einen weißen Feststoff zu erhalten, der auf Kieselgel chromatographiert wird (pet-ether/EtOAc, 19:19:1), um 4-Phenylsulfanylbuttersäure (36,6 g, 79 %) als weißen Feststoff zu erhalten. TLC-Analyse [pet-ether/EtOAc, 1:1, R_f (Thiophenol) = 0,90, R_f (Säure) = 0,50]. Schmelzpunkt 73–74°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,95 (Quint., J = 7,1 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,1–7,3 (m, 5H) ppm. Massenspektrum (EI) m/z 196 (M^+).

Schritt B 4-Phenylsulfonylbuttersäure

[0258] Zu einer Lösung aus 4-Phenylsulfanylbuttersäure (16 g, 81,5 mmol) in Methanol (300 ml) wird bei 0°C eine Lösung aus Oxon (72, 5 g, 122 mmol) in Wasser (300 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen. Nach 6 Stunden wird das heterogene Gemisch in vacuo konzentriert, um Methanol zu entfernen, und das Konzentrat wird in Wasser (300 ml) gelöst. Die wässrige Lösung wird mit Natriumchlorid gesättigt und dann mit Diethylether (2 \times 200 ml) und Ethylacetat (200 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte werden mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 ml) und Lake (100 ml) gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein Gemisch aus 4-Phenylsulfonylbuttersäure und Methyl-4-phenylsulfonylbutanoat zu erhalten.

[0259] Das Rohproduktgemisch wird in 1:1:1 MeOH/THF/Wasser (150 ml) gelöst. LiOH-Monohydrat (3,8 g, 89,6 mmol) wird bei Umgebungstemperatur in einer Portion zugegeben. Nach 16 Stunden wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und anschließend mit Wasser (100 ml) verdünnt. Die gelbe Lösung wird mit Entfärbungskohle (2 g) behandelt und durch ein Kieselgur-Pad filtriert. Die Feststoffe werden mit Wasser (3 \times 50 ml) gewaschen und das hellgelbe Filtrat wird mit Diethylether (2 \times 50 ml) gewaschen. Die wässrige Lösung wird mit konzentriertem HCl (20 ml) angesäuert und mit Diethylether (2 \times 100 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte werden mit Lake (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Rohsäure wird durch Kieselgelchromatographie gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 5$ MeOH/ CH_2Cl_2), um 4-Phenylsulfonylbuttersäure (16,1 g, 87 %) als weißen Feststoff zu erhalten, der gemäß TLC-Analyse homogen ist (Hexan/Ethylacetat, 1:1, R_f (Sulfid) = 0,45, R_f (Sulfon) = 0,15). Schmelzpunkt 94–95°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,01 (dt, J = 7,5, 7,1 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,53–7,92 (m, 5H) ppm. Massenspektrum (EI) m/z 229 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Schritt C (+)-4-Benzyl-3-(4-phenylsulfanylbutanoyl) oxazolidin-2-on

[0260] Zu einer Lösung aus (S)-(-)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (4,9 g, 28 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) wird bei -78°C 10 Minuten lang tropfenweise n-Butyllithium (2,5 M in Hexan, 11,2 ml, 28 mmol) zugegeben, und die resultierende tiefgelbe Lösung wird bei -78°C unter Stickstoffatmosphäre 1 Stunde lang gerührt. In einer separaten Flasche wird eine Lösung aus 4-Phenylsulfanylbuttersäure (5 g, 25,5 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) auf 0°C gekühlt und Trimethylacetylchlorid (3,5 ml, 28 mmol) wird zugegeben. Triethylamin (4,3 ml, 30,6 mmol) wird dann tropfenweise zugegeben und der resultierende weiße Schlamm wird 1 Stunde lang bei 0°C gerührt. Die Anionenlösung wird per Kanüle zu dem gemischten Anhydridschlamm gegeben, und das resultierende hellgelbe, heterogene Gemisch wird 30 Minuten lang bei 0°C gerührt und dann mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung abgeschreckt.

[0261] Das Gemisch wird mit dem abgeschreckten Produkt einer im identischen Maßstab durchgeführten Reaktion kombiniert und in vacuo auf ein Volumen von 50 konzentriert. Der Rest wird zwischen Wasser (200 ml) und Ethylacetat (200 ml) aufgeteilt und die wässrige Lage wird mit Ethylacetat (2×200 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte werden nacheinander mit 5 % NaHCO_3 (3×100 ml), Wasser (100 ml) und Lake (100 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein hellgelbes Öl zu erhalten, das nach dem Stehenlassen kristallisiert. Das Rohprodukt wird mit Diethylether trituriert, um 4-Benzyl-3-(4-phenylsulfanylbutanoyl)-oxazolidin-2-on (12,5 g, 69 %) als weißen Feststoff zu erhalten. TLC-Analyse [pet-ether/EtOAc, 2: 1, R_f (Säure) = 0, 30, R_f (Oxazolidinon) = 0,65]. Schmelzpunkt $84-85^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]^{23}_{\text{D}} + 47,8^{\circ}$ (c 0,5, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,03 (Quint. J = 7,1 Hz, 2H), 2,75 (dd, J = 13,4, 9,6 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,09 (dt, J = 7,1, 2,4 Hz, 2H), 3,27 (dd, J = 13,4, 3,4 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,1-7,4 (m, 10H) ppm. Massenspektrum (EI) m/z 355 (M^+).

Schritt D (-)-4-Benzyl-3-(4-phenylsulfonylbutanoyl)-oxazolidin-2-on

[0262] Eine Lösung aus 4-Phenylsulfonylbuttersäure (5 g, 21,9 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) wird auf -78°C gekühlt. Trimethylacetylchlorid (2,9 g, 24,1 mmol) wird zugegeben und danach Triethylamin (2,66 g, 26,3 mmol). Das heterogene Gemisch wird 1 Stunde lang bei -78°C gerührt.

[0263] In einer separaten Flasche wird eine Lösung aus (R)-(+)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (4,27 g, 24,1 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) auf -78°C gekühlt, woraufhin n-BuLi (1 M in Hexanen, 15 ml, 24,1 mmol) mit einer Spritze zugegeben wird. Nach einer Stunde bei -78°C wird die vorgeformte gemischte Anhydridlösung per Kanüle zugegeben und das Reaktionsgemisch wird eine weitere Stunde auf -78°C gehalten. Die Reaktion wird mit gesättigtem wässrigem NH_4Cl (100 ml) abgeschreckt und auf Umgebungstemperatur erwärmt. Das THF wird in vacuo entfernt und die wässrige Lage wird zwischen Wasser (100 ml) und CH_2Cl_2 (100 ml) aufgeteilt. Die Lagen werden getrennt und die organische Phase wird mit 5 % NaHCO_3 (2×50 ml) und Lake (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wird in Diethylether (200 ml) trituriert und der weiße Feststoff (5,9 g, 69 %) wird auf einem Büchner-Trichter aufgefangen, mit frischem Diethylether (3×50 ml) gewaschen und getrocknet. TLC-Analyse, Hexan/Ethylacetat, 1:1, R_f (Säure) = 0,15, R_f (2-Oxazolidinon) = 0,25, R_f (Produkt) = 0,47. Schmelzpunkt $110-111^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]^{23}_{\text{D}} -33,8^{\circ}$ (c 1,4, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,08 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 13,3, 9,5 Hz, 1H), 3,04 (dt, J = 7,0, 2,5 Hz, 2H), 3,22 (m, 3H), 4,16 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 7,14-7,94 (m, 10H) ppm. Massenspektrum (EI) m/z 387 (M^+).

Schritt E (+)-4-Benzyl-3-[3-hydroxy-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)-heptanoyl]-oxazolidin-2-on

[0264] Zu einer Lösung aus (+)-4-Benzyl-3-(4-phenylsulfanylbutanoyl)-oxazolidin-2-on (2 g, 5,63 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (30 ml) wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C Di-n-Butylbortriflat (1 M in CH_2Cl_2 , 6,6 ml, 6,59 mmol) gegeben. Zur resultierenden braunen Lösung wird Triethylamin (1 ml, 7,38 mmol) gegeben. Die blassgelbe Lösung wird auf -78°C gekühlt und eine Lösung aus 5-Phenyl-1-pentanal (1 g, 6,25 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wird mit einer Spritze zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde lang bei -78°C und 45 Minuten lang bei 0°C gerührt und anschließend durch tropfenweise Zugabe von 3:1 Methanol/pH 7 Phosphatpuffer (40 ml) und dann 2:1 Methanol/30 % H_2O_2 (30 ml) abgeschreckt. Das biphasische Gemisch wird 1 Stunde lang bei 0°C gerührt, anschließend mit einer im 1,3-g-Maßstab durchgeführten identischen Reaktion kombiniert und in vacuo auf ein Volumen von 50 verdampft. Der Rest wird zwischen 5 % NaHCO_3 (200 ml) und Diethylether (200 ml) aufgeteilt und die Lagen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (200 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte werden nacheinander mit 5 % NaHCO_3 (3×100 ml), 5 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3×100 ml), Wasser (100 ml) und Lake (100 ml) gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein gelbes Öl zu erhalten, das auf Kieselgel chromatographiert wird (pet-ether/EtOAc 9:1-4:1), um (+)-4-Benzyl-3-[3-hydroxy-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)-heptanoyl]-oxazolidin-2-on (2 g, 43 %) als

farbloses Öl zu erhalten. TLC-Analyse [pet-ether/EtOAc, 4:1, R_f (Oxazolidinon) = 0,50, R_f (Aldolprodukt) = 0,20]. $[\alpha]^{23D} +7,2^\circ$ (c 1,3, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,50-1,60 (m, 7H), 1,90 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,31 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,5 Hz), 2,67 (dd, J = 13,3, 9,9 Hz), 2,85 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,32 (dd, J = 13,3, 3,4 Hz), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,1-7,35 (m, 15H) ppm. Massenspektrum (FAB) m/z 517 (M)⁺.

Schritt F (-)-4-Benzyl-3-[3-hydroxy-7-phenyl-2-(2-phenylsulfonylethyl)-heptanoyl]-oxazolidin-2-on

[0265] Eine Lösung aus (-)-4-Benzyl-3-(4-phenylsulfonylbutanoyl)-oxazolidin-2-on (2 g, 5,16 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (20 ml) wird auf 0°C gekühlt. Di-n-Butylbortriflat (1 M in CH₂Cl₂, 6 ml, 6,03 mmol) wird 15 Minuten lang mit einer Spritze zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Triethylamin (0,68 g, 6,76 mmol). Die klare, gelbe Lösung wird dann auf -78°C gekühlt. Frisch destilliertes 5-Phenylpentanal (0,92 g, 5,72 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (2 ml) wird tropfenweise zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmt und 1 Stunde lang auf dieser Temperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wird durch langsame Zugabe von 3:1 MeOH/pH 7 Phosphatpuffer (30 ml) und dann 2:1 MeOH/30 H₂O₂ (30 ml) abgeschreckt, wobei darauf geachtet wird, dass die Temperatur unter 5°C bleibt. Nach Abschluss der Zugabe wird das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde auf 0°C gehalten und dann in vacuo auf die Hälfte des Volumens konzentriert. Das Gemisch wird dann mit Diethylether (100 ml) und Wasser (100 ml) verdünnt und die Lagen werden getrennt. Die organische Phase wird mit 5 % NaHCO₃ (3 × 50 ml), wässrigem NaHSO₃ (3 × 50 ml), Wasser (50 ml) und Lake (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wird mit dem Rohmaterial kombiniert, das in vier zusätzlichen Reaktionen im identischen Maßstab erhalten wurde, und durch Kieselgelchromatographie gereinigt (CH₂Cl₂/Diethylether, 19:1→9:1), um 4 g (35 %) (-)-4-Benzyl-3-[3-hydroxy-7-phenyl-2-(2-phenylsulfonylethyl)-heptanoyl]-oxazolidin-2-on als farbloses, viskoses Öl zu erhalten, das gemäß TLC-Analyse homogen ist [CH₂Cl₂/Diethylether, 19:1, R_f (Oxazolidinon) = 0,45, R_f (Aldolprodukt) = 0,40]. $[\alpha]^{23D} -20^\circ$ (c 7,5, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,42-1,58 (m, 6H), 2,06 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,24 (d, J = 4 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,69 (dd, J = 13,3, 9,9 Hz, 1H), 3,24 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,98 (Quint. J = 4,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,18-7,52 (m, 10H), 7,59 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,90 (m, 2H) ppm. Massenspektrum (FAB) m/z 550(M+H)⁺.

Schritt G (+)-4-Benzyl-3-[3-hydroxy-7-phenyl-2-(2-phenylsulfonylethyl)]-heptanoyloxazolidin-2-on

[0266] Zu einer Lösung aus (+)-4-Benzyl-3-[3-hydroxy-7-phenyl-2-(2-phenylsulfonylethyl)]-heptanoyloxazolidin-2-on (2 g, 3,87 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) wird bei 0°C m-CPBA (75 %, 0,89 g, 3,87 mmol) gegeben und das Gemisch wird 20 Minuten lang bei 0°C gerührt, m-CPBA (75 %, 0,89 g, 3,87 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird weitere 20 Minuten bei 0°C und dann 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wird dann mit CH₂Cl₂ (200 ml) verdünnt und nacheinander mit Wasser (200 ml) 5 % Na₂S₂O₃ (2 × 100 ml), 5 % NaHCO₃ (4 × 100 ml), Wasser (100 ml) und Lake (100 ml) gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein farbloses Öl zu erhalten. Das Rohprodukt wird mit dem Produkt einer im identischen Maßstab durchgeführten Reaktion kombiniert und auf Kieselgel chromatographiert (pet-ether/EtOAc, 2:1), um (+)-4-Benzyl-3-[3-hydroxy-7-phenyl-2-(2-phenylsulfonylethyl)]-heptanoyloxazolidin-2-on (3,8 g, 89 %) als weißen Schaum zu erhalten. TLC-Analyse [petether/EtOAc, 2:1, R_f (Sulfid) = 0,70, R_f (Sulfon) = 0,50]. $[\alpha]^{23D} +20,3^\circ$ (c 0,6, CHCl₃). Schmelzpunkt 40-42°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,42-1,58 (m, 6H), 2,06 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,24 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,69 (dd, J = 13,3, 9,9 Hz, 1H), 3,24 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,98 (Quint. J = 4,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,18-7,52 (m, 10H), 7,59 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,90 (m, 2H) ppm. Massenspektrum (FAB) m/z 550(M+H)⁺.

Schritt H (-)-2-(2-Benzolsulfonylethyl)-3-hydroxy-7-phenylheptansäure

[0267] Zu einer Lösung aus (+)-4-Benzyl-3-[3-hydroxy-7-phenyl-2-(2-phenylsulfonylethyl)]-heptanoyloxazolidin-2-on (3,8 g, 6,92 mmol) in THF (40 ml) und Wasser (10 ml) wird bei 0°C tropfenweise 30 % H₂O₂ (2,83 ml, 27,6 mmol) und anschließend in einer Portion LiOH-Monohydrat (0,46 g, 11 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 3,5 Stunden lang bei 0°C gerührt, anschließend wird Natriumthiosulfat (3 g) zugegeben und das Gemisch wird 15 Minuten lang gerührt und dann zwischen 1N HCl (200 ml) und Ethylacetat (200 ml) aufgeteilt. Die wässrige Lage wird mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte werden nacheinander mit 5 % Na₂S₂O₃ (2 × 100 ml), Wasser (50 ml) und Lake (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein hellgelbes Öl zu erhalten. Das Rohprodukt wird mit dem Produkt einer im 190-mg-Maßstab durchgeführten identischen Reaktion kombiniert und auf Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂→CH₂Cl₂:Et₂O, 2:1), dann auf Siliciumdioxid rechromatographiert (CH₂Cl₂→CH₂Cl₂:Et₂O, 4:1→2:1→1:1 + 5 % MeOH), um (-)-2-(2-Benzolsulfonylethyl)-3-hydroxy-7-phenylheptansäure (2,55 g, 90 %) als einen hygroskopischen, weißen Schaum zu erhalten. TLC-Analyse [pet-ether/EtOAc, 1:1, R_f (Oxazolidi-

non) = 0,90, R_f (Säure) = 0,15]. $[\alpha]^{23}_D -7,1^\circ$ (c 0,9, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25–1,62 (m, 7H), 1,91 (breit s, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,52 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,88 (breit s, 1H), 7,12–7,25 (m, 5H), 7,55 (m, 3H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 2H) ppm. Massenspektrum (EI) m/z 390 (M)⁺.

Schritt I (+)-2-(2-Benzolsulfonylethyl)-3-hydroxy-7-phenylheptansäure

[0268] (+)-2-(2-Benzolsulfonylethyl)-3-hydroxy-7-phenylheptansäure wird mit dem oben beschriebenen Verfahren von (-)-4-Benzyl-3-[3-hydroxy-7-phenyl-2-(2-phenylsulfonylethyl)]-heptanoyloxazolidin-2-on (3,8 g, 6,91 mmol) hergestellt. Das Endprodukt (2,45 g, 91 %) wird als hygroskopischer, weißer Feststoff erhalten, der gemäß TLC- und ¹H NMR-Analyse mit seinem Enantiomer identisch ist. $[\alpha]^{23}_D +2,1^\circ$ (c 4,1, CHCl₃). Massenspektrum (FAB) m/z 391 (M+H)⁺.

Schritt J (-)-3-(2-Benzolsulfonylethyl)-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on

[0269] Zu einer Lösung aus (-)-2-(2-Benzylsulfonylethyl)-3-hydroxy-7-phenylheptansäure (1 g, 2,56 mmol) in wasserfreiem Pyridin (17 ml) wird unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C mit einer Spritze frisch destilliertes Benzolsulfonylchlorid (0,89 g, 5,13 mmol) gegeben. Die resultierende dunkelgelbe/orangefarbene Lösung wird auf -20°C gekühlt. Nach 16 Stunden wird das Gemisch zwischen Eis/Wasser (100 ml) und Ethylacetat (50 ml) aufgeteilt und die Lagen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte werden nacheinander mit Wasser (4 × 50 ml) und Lake (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein gelbes Öl zu erhalten. Das Rohprodukt wird mit dem Produkt einer im 1,55-g-Maßstab durchgeführten identischen Reaktion kombiniert und auf Kieselgel chromatographiert (petether/EtOAc, 4:1), um (-)-3-(2-Benzolsulfonylethyl)-4-(4-phenylbutyl)-oxetan-2-on (1,07 g, 44 % als hellgelbes Öl zu erhalten. TLC-Analyse [petether/EtOAc, 2:1, R_f (Säure) = 0,05, R_f (Lacton) = 0,65]. $[\alpha]^{23}_D -10,1^\circ$ (c 1,0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36–1,80 (m, 6H), 2,16 (m, 2H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,91 (m, 2H) ppm. Massenspektrum (EI) m/z 373(M+H)⁺.

Schritt K (+)-3-(2-Benzolsulfonylethyl)-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on

[0270] (+)-3-(2-Benzolsulfonylethyl)-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on wird von (+)-2-(2-Benzolsulfonylethyl)-3-hydroxy-7-phenylheptansäure (0,87 g, 2,22 mmol) mit dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt. Das Endprodukt (0,31 g, 37 %) wird als ein viskoses, orangefarbenes Öl erhalten, das gemäß TLC-, MS- und ¹H NMR-Analyse mit seinem Enantiomer identisch ist. $[\alpha]^{23}_D +8,9^\circ$ (c 2,2, CHCl₃).

Schritt L (-)-2-(2-Benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptansäure

[0271] Zu einer kräftig gerührten Suspension aus Caesiumcarbonat (0,88 g, 2,69 mmol) in wasserfreiem DMF (10 ml) wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise 3,4-Dimethoxythiophenol (0,45 g, 2,69 mmol) zugegeben.

[0272] Das weiße heterogene Gemisch wird 15 Minuten lang gerührt und anschließend wird eine Lösung aus (-)-3-(2-Benzolsulfonylethyl)-4-(4-phenylbutyl)-oxetan-2-on (0,50 g, 1,34 mmol) in wasserfreiem DMF (4 ml) zugegeben. Das blassgelbe heterogene Gemisch wird 2,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann zwischen Wasser (50 ml) und Diethylether (50 ml) aufgeteilt. Wässriges HCl (1 N, 5 ml) wird zugegeben und die Lagen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 20 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte werden mit Wasser (10 × 10 ml) und Lake (20 ml) gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein blassgelbes Öl zu erhalten. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂→CH₂Cl₂: MeOH, 19:1), um ein farbloses Öl zu erhalten, das in Diethylether (100 ml) gelöst und mit Wasser (10 × 30 ml) gewaschen wird, um restliches DMF zu entfernen. Die organische Phase wird mit Lake (30 ml) gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, um (-)-2-(2-Benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptansäure (0,57 g, 78 %) als einen weißen Schaum zu erhalten. TLC-Analyse [Hexan/EtOAc, 2:1, R_f (Lacton) = 0,65, R_f (Säure) = 0,05]. $[\alpha]^{23}_D -35,3^\circ$ (c 1,0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31–1,70 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,56 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,90 (m, 2H) ppm. Massenspektrum (FAB) m/z 542 (M)⁺.

Schritt M (+)-2-(2-Benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptansäure

[0273] (+)-2-(2-Benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptansäure wird mit dem

oben beschriebenen Verfahren von (+)-3-(2-Benzolsulfonylethyl)-4-(4-phenylbutyl)-oxetan-2-on (0,34 g, 0,91 mmol) hergestellt. Das Endprodukt (0,42 g, 85 %) wird als weißer Schaum erhalten, der gemäß TLC-, MS- und ^1H NMR-Analyse mit seinem Enantiomer identisch ist. $[\alpha]^{23\text{D}} +24,8^\circ$ (c 2,9, CHCl_3).

Schritt N (-)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid

[0274] Zu einer Lösung aus (-)-2-(2-Benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptansäure (285 mg, 0,53 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (10 ml) wird unter einer Stickstoffatmosphäre wasserfreies DMF (41 μl , 0,53 mmol) und anschließend Oxalylchlorid (2 M in CH_2Cl_2 , 0,66 ml, 1,31 mmol) gegeben. Die gelbe Lösung wird 30 Minuten lang gerührt, woraufhin 0-(Trimethylsilyl)-hydroxylamin (0,32 ml, 2,65 mmol) tropfenweise zugegeben wird. Das resultierende weiße Präzipitat wird 10 Minuten lang gerührt und dann zwischen 1 N HCl (50 ml) und Ethylacetat (50 ml) aufgeteilt. Die wässrige Lage wird mit Ethylacetat (2 \times 20 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte werden mit Wasser (30 ml) und Lake (30 ml) gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein blassgelbes Öl zu erhalten. Das Rohprodukt wird mit dem Produkt einer im identischen Maßstab durchgeführten Reaktion kombiniert und auf Kieselgel chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, 19:1), um (-)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid (560 mg, 95 %) als cremefarbenen Schaum zu erhalten. TLC-Analyse [pet-ether/EtOAc, 1:2, R_f (Carbonsäure) = 0,45, R_f (Hydroxamat) = 0,40]. $[\alpha]^{23\text{D}} -28^\circ$ (c 1,1, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,40–1,80 (m, 6H), 2,10 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,05 (breit s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,64 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 8,85 (breit s, 1H) ppm. Massenspektrum (FAB) m/z 557 (M)⁺.

Schritt O (+)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid

[0275] (+)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid wird von (+)-2-(2-Benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptansäure (0,5 g, 0,92 mmol) mit dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt. Das Endprodukt (0,25 g, 48 %) wird als ein weißer Schaum erhalten, der gemäß TLC-, MS- und ^1H NMR-Analyse mit seinem Enantiomer identisch ist. $[\alpha]^{23\text{D}} +27,1^\circ$ (c 1,7, CHCl_3).

Schritt P (-)-(2S, 3R)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid

[0276] Zu einer Lösung aus (-)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid (560 mg, 1,01 mmol) in CH_2Cl_2 (25 ml) wird bei 0°C m-CPBA (75 %, 0,23 g, 1,01 mmol) in einer Portion zugegeben. Das Gemisch wird 15 Minuten lang bei 0°C gerührt und anschließend wird m-CPBA (75 %, 0,23 g, 1,01 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird 45 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann mit CH_2Cl_2 (100 ml) verdünnt und nacheinander mit 5 % NaS_2O_3 (50 ml), 5 NaHCO_3 (50 ml), Wasser (50 ml) und Lake (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein farbloses Öl zu erhalten. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 1\%$ MeOH/ CH_2Cl_2), um einen hygroskopischen weißen Schaum zu erhalten, der rechromatographiert wird ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\%$ MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 5\%$ MeOH/ CH_2Cl_2), um (-)-(2S, 3R)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid (212 mg, 36 %) als einen weißen Schaum zu erhalten. TLC-Analyse [pet-ether/EtOAc, 1:2, R_f (Sulfid) = 0,45, R_f (Sulfon) = 0,40]. Schmelzpunkt 78–81°C. $[\alpha]^{23\text{D}} -18,4^\circ$ (c 3,7, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1,06 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,01 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 10,68 (s, 1H) ppm. Massenspektrum (ISp) m/z 590 (M+H)⁺. Analyse ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_8\text{S}_2$). Berechnet für 0,975 Mol H_2O : C, 57,41; H, 6,14; N, 2,31. Gefunden C, 57,40; H, 5,90; N, 2,16.

Schritt Q (+)-(2S, 3R)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid

[0277] (+)-(2S, 3R)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid wird von (+)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid (0,10 g, 0,17 mmol) mit dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt. Das Endprodukt (85 mg, 80 %) wird als ein weißes Glas erhalten, das gemäß TLC- und ^1H NMR-Analyse mit seinem Enantiomer identisch ist. Schmelzpunkt 76–80°C. $[\alpha]^{23\text{D}} +16,2^\circ$ (c 1,7, CHCl_3). Massenspektrum (FAB) m/z 590 (M+H)⁺. Analyse ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_8\text{S}_2$); berechnet für 0,5 Mol H_2O : C, 58,18; H, 6,06; N, 2,34. Gefunden: C, 58,19; H, 6,00; N, 2,26.

30. Beispiel N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-4-phenylbutyramid

[0278] Die Titelverbindung wird gemäß den folgenden Schritten hergestellt:

Schritt A 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-4-phenylbuttersäure

[0279] Ein Gemisch aus 4-Phenylbut-2-ensäure (2 g, 12,33 mmol), die wie im 6. Beispiel, Schritt B, hergestellt wird, 3,4-Dimethoxybenzothiol (2,1 ml, 14,79 mmol, 1,2 eq) und Piperidin (0,4 ml (3,7 mmol, 0,3 eq) wird in einer Bombe 18 Stunden lang auf 110°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Ethylether und 1 N HCl aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und in vacuo konzentriert. Das Produkt wird durch Flash-Kieselgelchromatographie gereinigt, um 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-4-phenylbuttersäure als ein gelbes Öl zu erhalten. (4,1 g, 100, %): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS) 2,54 (d, 0,5 x 2H), 2,56 (d, 0,5 x 2H), 2,83 (d, 0,5 x 2H), 2,98 (d, 0,5 x 2H), 3,56 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,05 (d, 0,5 x 1H), 7,09 (d, 0,5 x 1H), 7,15–7,32 (m, 5H).

Schritt B N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-4-phenylbutyramid

[0280] Zu einer Lösung aus 2 g (6,02 mmol) 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-4-phenylbuttersäure in 50 ml CH₂Cl₂ werden bei 25°C unter Argon 0,2 ml DMF und dann 6,02 ml (12,03 mmol, 2 eq) einer 2 M Lösung von Oxalylchlorid in CH₂Cl₂ gegeben. Nach 3-stündigem Rühren bei 25°C wird das Gemisch auf 0°C gekühlt und 3,7 ml (30,08 mmol, 5 eq) O-Trimethylsilylhydroxylamin werden zugegeben. Dieses Gemisch wird dann 18 Stunden lang bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen CH₂Cl₂ und 1 N HCl aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und in vacuo konzentriert. Das Produkt wird durch Flash-Kieselgelchromatographie gereinigt, um N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-4-phenylbutyramid als gelben kristallinen Feststoff zu erhalten. (1,7 g, 81 %): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (TMS) 2,2 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 6,89–7 (m, 3H), 7,17–7,35 (m, 5H), 8,85 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

Schritt C N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-4-phenylbutyramid

[0281] Zu einer Lösung aus 1,7 g (4,9 mmol) N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-4-phenylbutyramid in 50 ml Methanol wird bei 0°C tropfenweise eine Lösung aus 6 g (9,79 mmol, 2 eq) Oxon gegeben, das in 50 ml Wasser gelöst ist. Nach 18-stündigem Rühren bei 25°C wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und dann zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Lage wird über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und in vacuo konzentriert. Das Produkt wird durch Flash-Kieselgelchromatographie gereinigt und von Et₂O/Hexanen kristallisiert, um N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-4-phenylbutyramid in der Form eines weißen kristallinen Feststoffs zu erhalten (0,898 g, 48 %): Schmelzpunkt 77–79°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (TMS) 2,12 (d, 0,5 x 1H), 2,18 (d, 0,5 x 1H), 2,5 (d, 0,5 x 1H), 2,55 (d, 0,5 x 1H), 2,68 (d, 0,5 x 1H), 2,72 (d, 0,5 x 1H), 3,05 (d, 0,5 x 1H), 3,09 (d, 0,5 x 1H), 3,82 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 7,08–7,28 (m, 7H), 7,42 (d, 0,5 x 1H), 7,45 (d, 0,5 x 1H), 8,78 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

31. Beispiel N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-3-phenylpropionamid

Schritt A 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-4-phenylpropansäure

[0282] Die Titelverbindung wird gemäß dem 6. Beispiel, Schritt C, hergestellt, mit der Ausnahme, dass Zimtsäure anstelle von 4-Phenylbut-2-ensäure und 3,4-Dimethoxybenzothiol anstelle von 4-Methoxybenzothiol verwendet wird, um einen weißen kristallinen Feststoff zu erhalten (4,025 g, 94 %): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS) 2,95 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,48 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,18–7,28 (m, 3H).

Schritt B N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-3-phenylpropionamid

[0283] Die Titelverbindung wird wie im 6. Beispiel, Schritt D, hergestellt, um einen blassorangen kristallinen Feststoff zu erhalten (1,36 g, 65 %): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (TMS) 2,58 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,6 (t, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 7,15–7,32 (m, 5H), 8,78 (s, 1H), 10,45 (s, 1H).

Schritt C N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-4-phenylpropionamid

[0284] Die Titelverbindung wird wie im 6. Beispiel, Schritt E, hergestellt, um einen blassorangen kristallinen Feststoff zu erhalten. Eine Trituration mit Et₂O und eine Filtration werden durchgeführt, um ein weißes Pulver

zu erhalten (0,43 g, 30 %): Schmelzpunkt 183–184°C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (TMS) 2,3–2,4 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,72–4,82 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,12–7,22 (m, 3H), 7,22–7,35 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 10,45 (s, 1H).

32. Beispiel 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-5-phenylpentansäurehydroxamid

Schritt A 5-Phenylpent-2-ensäure-t-butylester

[0285] Die Titelverbindung wird gemäß dem 6. Beispiel, Schritt A, hergestellt, mit der Ausnahme, dass 3-Phenylpropanal anstelle von Phenylacetaldehyd verwendet wird, um ein gelbes Öl zu erhalten (7,03 g, 81 %) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,45 (s, 9H), 2,45 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 5,75 (d, 0,5 \times 1H), 5,8 (d, 0,5 \times 1H), 6,85 (t, 0,5 \times 1H), 6,9 (t, 0,5 \times 1H), 7,1–7,3 (m, 5H).

Schritt B 5-Phenylpent-2-ensäure

[0286] Die Titelverbindung wird wie im 6. Beispiel, Schritt B, hergestellt, um einen weißen kristallinen Feststoff zu erhalten (5,27 g, 99 %) : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 2,58 (m, 2H), 2,8 (t, 2H), 5,82 (d, 0,5 \times 1H), 5,88 (d, 0,5 \times 1H), 7,05–7,35 (m, 6H).

Schritt C 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentansäure

[0287] Die Titelverbindung wird wie im 31. Beispiel, Schritt A, hergestellt, um einen weißen kristallinen Feststoff zu erhalten (3,75 g, 95 %) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,89 (m, 2H), 2,58 (d, 0,5 \times 2H), 2,62 (d, 0,5 \times 2H), 2,82 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 7 (d, 1H), 7,05 (d, 0,5 \times 1H), 7,1 (d, 0,5 \times 1H), 7,15–7,32 (m, 5H).

Schritt D 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentansäurehydroxamid

[0288] Die Titelverbindung wird wie im 31. Beispiel, Schritt B, hergestellt, um ein braunes Öl zu erhalten (1,77 g, 85 %) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,85 (m, 2H), 2,32 (d, 2H), 2,7–2,95 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7 (d, 1H), 7,1–7,3 (m, 5H), 8,7 (bs, 1H).

Schritt E 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-5-phenylpentansäurehydroxamid

[0289] Die Titelverbindung wird wie im 31. Beispiel, Schritt C, hergestellt und das Produkt wird mit 50 Et_2O in Hexanen trituriert und filtriert, um ein weißes Pulver zu erhalten (1,5 g, 78 %) : Schmelzpunkt 161–162°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (TMS) 1,7 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,25 (d, 0,5 \times 1H), 2,3 (d, 0,5 \times 1H), 2,45–2,75 (m, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,08 (d, 2H), 7,15–7,3 (m, 5H), 7,42 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

33. Beispiel 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-6-phenylhexansäurehydroxamid

Schritt A 4-Phenylbutrylaldehyd

[0290] Zu einer Lösung aus 20 ml (39,94 mmol, 1,2 eq) Oxalylchlorid in 100 ml CH_2Cl_2 werden bei -78°C unter Argon tropfenweise 5,7 ml (79,88 mmol, 2,4 eq) DMSO gegeben. Nach 1-stündigem Rühren bei -78°C werden 5 g (33,28 mmol) 4-Phenylbutanol, gelöst in 20 ml CH_2Cl_2 , tropfenweise zugegeben. Nach 2-stündigem Rühren bei -78°C werden 23,2 ml (166,42 mmol, 5 eq) Triethylamin tropfenweise zugegeben. Dies wird dann 0,5 Stunden lang bei -78°C , 1 Stunde lang bei 0°C und 1 Stunde lang bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen CH_2Cl_2 und 1 N HCl aufgeteilt. Die organische Lage wird gut mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert, um 4-Phenylbutrylaldehyd als ein gelbes Öl zu erhalten (5 g, 100 %) : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,88–2,02 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 7,1–7,35 (m, 5H), 9,72 (s, 1H).

Schritt B 6-Phenylhex-2-ensäure-t-butylester

[0291] Die Titelverbindung wird gemäß dem 6. Beispiel, Schritt A, hergestellt, mit der Ausnahme, dass 4-Phenylbutrylaldehyd anstelle von Phenylacetaldehyd verwendet wird, um ein farbloses Öl zu erhalten (2,34 g, 70 %) : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,45 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,85 (t, 0,5 \times 1H), 6,9 (t, 0,5 \times 1H), 7,1–7,3 (m, 5H).

Schritt C 6-Phenylhex-2-ensäure

[0292] Die Titelverbindung wird gemäß dem 6. Beispiel, Schritt B, hergestellt, um ein braunes Öl zu erhalten (1,8 g, 100 %) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,8 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 5,82 (d, 1H), 7,05–7,3 (m, 6H), 11, 72 (s, 1H).

Schritt D 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-6-phenylhexansäure

[0293] Die Titelverbindung wird gemäß dem 6. Beispiel, Schritt C, hergestellt, um ein gelbes Öl zu erhalten (2,93 g, 78 %) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,62 (m, 2H), 1,75–2 (m, 2H), 2,5–2,7 (m, 4H), 3,32 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7 (d, 1H), 7,15–7,3 (m, 5H).

Schritt E 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-6-phenylhexansäurehydroxamid

[0294] Die Titelverbindung wird gemäß dem 6. Beispiel, Schritt D, hergestellt, um ein gelbes Öl zu erhalten (0,41 g, 98 %) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (TMS) 1,32–1,6 (m, 2H), 1,6–1,88 (m, 2H), 2,1–2,22 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 6,9 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,12–7,22 (m, 3H), 7,22–7,3 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 10,43 (s, 1H).

Schritt F 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-6-phenylhexansäurehydroxamid

[0295] Die Titelverbindung wird gemäß dem 6. Beispiel, Schritt E, hergestellt, um einen weißen kristallinen Feststoff zu erhalten (0,285 g, 64 %): Schmelzpunkt 161–162°C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (TMS) 1,35–1,85 (m, 4H), 2,1–2,22 (m, 1H), 2,4–2,6 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,04–7,32 (m, 7H), 7,39 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

34. Beispiel 3-(R*)-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-(S*)-isopropyl-7-phenylheptansäurehydroxamid

Schritt A 5-Phenylpentanal

[0296] Zu einer Lösung aus 15,9 ml (182,65 mmol, 1,2 eq) Oxalylchlorid in 300 ml CH_2Cl_2 werden bei -78°C unter Argon tropfenweise 25,9 ml (365,3 mmol, 2,4 eq) DMSO in 40 ml CH_2Cl_2 gegeben. Nach 1-stündigem Rühren bei -78°C werden 25 g (152,21 mmol) 5-Phenyl-1-pentanol, gelöst in 40 ml CH_2Cl_2 , tropfenweise zugegeben. Nach 2-stündigem Rühren bei -78°C werden 106 ml (761,03 mmol, 5 eq) Triethylamin tropfenweise zugegeben. Dies wird dann 1 Stunde lang bei -78°C und dann über Nacht bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen CH_2Cl_2 und 1 N HCl aufgeteilt. Die organische Lage wird gut in Wasser gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert, um 23,52 g (95 %) 5-Phenylpentanal in der Form eines gelben Öls zu erhalten.

Schritt B Methyl-3-hydroxy-3-isopropyl-7-phenylheptanoat

[0297] Zu einer Lösung aus 2,4 ml (18,49 mmol, 1,5 eq) Isopropylamin in 50 ml trockenem THF werden bei -78°C unter Argon 9,3 ml (14,8 mmol, 1,2 eq) 1,6 M BuLi in Hexanlösung gegeben. Es folgt ein 1-stündiger Rührvorgang bei -78°C , woraufhin 1,8 ml (13,56 mmol, 1,1 eq) Methylisovalerat tropfenweise zugegeben werden. Dieses Gemisch wird bei -78°C 1,5 Stunden lang gerührt und anschließend werden 2 g (12,33 mmol) 5-Phenylpentanal in 10 ml trockenem THF tropfenweise zugegeben. Es folgt ein 1-stündiger Rührvorgang bei -78°C und anschließend eine langsame Erwärmung auf 0°C über einen Zeitraum von 3 Stunden. Die Reaktion wird mit gesättigter NH_4Cl -Lösung abgeschreckt und dann zwischen Ether und gesättigter NH_4Cl -Lösung aufgeteilt. Die organische Materie wird getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo konzentriert. Das Produkt wird durch Flash-Kieselgelchromatographie gereinigt, um Methyl-3-hydroxy-3-isopropyl-7-phenylheptanoat in der Form eines gelben Öls zu erhalten (0,88 g, 26 %) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 0,95 (t, 6H), 1,45 (m, 3H), 1,6 (m, 3H), 2,08 (bs, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (t, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,85 (bm, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,25 (m, 2H).

Schritt C 3-Isopropyl-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on

[0298] Zu einer Lösung aus 0,88 g (3,17 mmol) Methyl-3-hydroxy-3-isopropyl-7-phenylheptanoat in 30 ml THF: $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1:1) werden 1,08 g (25,36 mmol, 8 eq) LiOH-Monohydrat gegeben, worauf ein Rührvorgang bei 25°C über einen Zeitraum von 1 Monat folgt. Dieses Gemisch wird dann mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von 6 angesäuert und zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Materie wird ge-

trocknet (Na_2SO_4) und in vacuo konzentriert, um Methyl-3-hydroxy-3-isopropyl-7-phenylheptansäure in der Form eines blassgelben kristallinen Feststoffs zu erhalten (0,59 g, 70 %): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 0,98 (d, 6H), 1,35 (m, 1H), 1,55 (m, 5H), 2,1 (m, 1H), 2,35 (t, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,88 (m, 1H), 6,08 (bs, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,25 (m, 2H).

Schritt D 3-Isopropyl-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on

[0299] Zu einer Lösung aus 0,53 g (2 mmol) Methyl-3-hydroxy-3-isopropyl-7-phenylheptansäure in 20 ml Pyridin werden unter Argon 0,51 ml (4 mmol, 2 eq) Benzolsulfonylchlorid gegeben. Das Gemisch wird 18 Stunden lang bei 25°C gerührt und dann in vacuo konzentriert. Das Produkt wird durch Flash-Kieselgelchromatographie gereinigt, um 3-Isopropyl-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on in der Form eines gelben Öls zu erhalten (0,38 g, 77 %): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,7 (m, 5H), 2,15 (m, 1H), 2,62 (t, 2H), 3,24 (d, 0,5 \times 1H), 3,28 (d, 0,5 \times 1H), 4,5 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,25 (m, 2H).

Schritt E 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfanyl)-2-isopropyl-7-phenylheptansäure

[0300] Zu einer Lösung aus 0,35 ml (2,47 mmol, 1,6 eq) 3,4-Dimethoxybenzothiol in 2 ml 2-Propanol werden bei 0°C 1,85 ml (1,85 mmol, 1,2 eq) 1 N NaOH-Lösung gegeben. Das Gemisch wird 15 Minuten lang bei 0°C und 30 Minuten lang bei 25°C gerührt und dann auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung aus 0,38 g (1,54 mmol) 3-Isopropyl-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on in 5 ml 2-Propanol wird tropfenweise zugegeben. Dies wird 1 Stunde lang bei 0°C und dann 3 Stunden lang bei 25°C gerührt. Es folgt eine Ansäuerung mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von 2 und eine mehrmalige In-vacuo-Konzentration von Methanol. Eine Reinigung durch Flash-Kieselgelchromatographie bringt 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfanyl)-2-isopropyl-7-phenylheptansäure in der Form eines gelben Öls hervor (0,53 g, 82 %): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 1,0 (t, 6H), 1,45 (m, 1H), 1,6 (m, 5H), 2,13 (m, 1H), 2,49 (d, 0,5 \times 1H), 2,52 (d, 0,5 \times 1H), 2,59 (bt, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,25 (m, 2H).

Schritt F 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfanyl)-2-isopropyl-7-phenylheptansäurehydroxamid

[0301] Zu einer Lösung aus 0,53 g (1,27 mmol) 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfanyl)-2-isopropyl-7-phenylheptansäure in 30 ml CH_2Cl_2 werden bei 25°C unter Argon 3 Tropfen DMF und dann 1,3 ml (2,54 mmol, 2 eq) 2 M Oxalylchlorid in CH_2Cl_2 -Lösung gegeben. Es folgt ein 1,5-stündiger Rührvorgang bei 25°C, woraufhin 0,78 ml (6,36 mmol, 5 eq) O-Trimethylsilylhydroxylamin tropfenweise zugegeben werden. Dies wird 2 Stunden lang bei 25°C gerührt und dann zwischen CH_2Cl_2 und 1 N HCl aufgeteilt. Die organische Materie wird getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo konzentriert. Der Rest wird mit Ether trituriert und der Feststoff filtriert, um 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfanyl)-2-isopropyl-7-phenylheptansäurehydroxamid in der Form eines weißen Pulvers zu erhalten. (0,37 g, 67 %): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS) 0,9 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 2H), 2,49 (t, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 8,35 (m, 1H).

Schritt G 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfanyl)-2-isopropyl-7-phenylheptansäurehydroxamid

[0302] Zu einer Lösung aus 0,37 g (0,86 mmol) Thiohydroxamsäure (7) in 20 ml MeOH wird bei 0°C tropfenweise eine Lösung aus 2,6 g (4,29 mmol, 5 eq) Oxon gegeben, das in 15 ml Wasser gelöst ist. Dies wird 0,5 Stunden lang bei 0°C und dann 18 Stunden lang bei 25°C gerührt. Das Gemisch wird zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Materie wird getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo konzentriert. Eine Reinigung durch Flash-Kieselgelchromatographie, gefolgt von einer Trituration des resultierenden Öls mit Ether und Hexanen, bringt 3-(R*)-(3,4-Dimethoxybenzolsulfanyl)-2-(S*)-isopropyl-7-phenylheptansäurehydroxamid in der Form eines weißen Pulvers hervor (0,225 g, 57 %): Schmelzpunkt 173–174°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (TMS) 0,8 (d, 3H), 0,9 (d, 3H), 1,2 (m, 1H), 1,4 (m, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,1 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

35. Beispiel (2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

Schritt A (1S,2R)-cis-1-(Toluol-4-sulfonylamino)indan-2-yl-(2S,3S)-3-hydroxy-2-methyl-7-phenylheptanoat

[0303] Zu einer Lösung aus (-)-(1S,2R)-cis-1-Toluolsulfonamid-2-propionyloxyindan (6,4 g, 18 mmol) in CH_2Cl_2 (80 ml), die in einem Eisbad gekühlt wird, wird 10 Minuten lang tropfenweise 1 M Titantetrachlorid (21 ml, 21 mmol) gegeben. Dieses Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wird Ethyldiisopropylamin (12 ml, 68 mmol) 2 Minuten lang zugegeben und das Ge-

misch wird 1 Stunde lang gerührt. In einer anderen Flasche wird 5-Phenylpentanal (5,8 g, 36 mmol) in CH_2Cl_2 (90 ml) gelöst und 1 M Titantetrachlorid (42 ml, 42 mmol) wird 6 Minuten lang zugegeben. Die Lösung wird dann auf -78°C gekühlt. Dazu wird 35 Minuten lang tropfenweise Esterenolat gegeben. Dieses Gemisch wird 1 Stunde lang bei -78°C gerührt und dann mit Ammoniumchloridlösung (25 ml) abgeschreckt. Zusätzliches Wasser (100 ml) wird zugegeben, um die Emulsion aufzubrechen, die sich bildet. Die Lagen werden getrennt und die wässrige Lage wird mit CH_2Cl_2 (50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Lagen werden mit Wasser (3×200 ml) gewaschen, bis ein pH-Wert von 6–7 erreicht ist, und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, so dass ein Rest von 12 g erhalten wird. Zwei Produkte werden durch eine Reinigung mit Prep 500 HPLC isoliert (Siliciumdioxid, 38 % Ether in Petroleumether). Als das langsamer eluierende Material (2 g, 21 %) wird Syndiastereoisomer bestimmt, das auf eine Verseifung hin die Verbindung 8 liefert. Als das schneller eluierende Produkt wird das gewünschte Antiisomer (1S,2R)-cis-1-(Toluol-4-sulfonylamino)indan-2-yl-(2S,3S)-3-hydroxy-2-methyl-7-phenylheptanoat (2,25 g, 24 %) bestimmt: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33–7,14 (m, 11H), 5,96 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,37 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 9,7, 5,1 Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,1 (dd, J = 17,2, 5,0 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 17, 1 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,46–2,42 (m, 1H), 1,54–1,25 (m, 6H), 1,08 (d, J = 7,3 Hz, 3H); MS (Ionenspray) m/e 522 (M+H)⁺.

Schritt B (-)-(2S,3S)-3-Hydroxy-2-methyl-7-phenylheptansäure

[0304] (1S,2R)-cis-1-(Toluol-4-sulfonylamino)indan-2-yl-(2S,3S)-3-hydroxy-2-methyl-7-phenylheptanoat (2,2 g, 4,3 mmol) wird in THF (20 ml) gelöst und es wird eine Lösung aus Lithiumhydroxidmonohydrat (0,45 g, 11 mmol) in Wasser (10 ml) zugegeben. Dieses Gemisch wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser (20 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3×30 ml) extrahiert. Die wässrige Lage wird mit 2 N HCl auf pH 3 angesäuert und wieder mit Ethylacetat (2×100 ml) extrahiert. Die organische Lage wird mit Lake (15 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um (-)-(2S,3S)-3-Hydroxy-2-methyl-7-phenylheptansäure (0,81 g, 80 %) zu erhalten: $[\alpha]_{\text{D}^{23}} -24^\circ$ (c = 1,0, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30–7,25 (m, 2H), 7,20–7,16 (m, 3H), 3,69 (bs, 1H), 2,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,69–1,38 (m, 6H), 1,24 (d, J = 7,3 Hz, 3H); MS (FAB) m/e 237 (M+H)⁺.

Schritt C (3S,4S)-3-Methyl-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on

[0305] Eine Lösung aus (-)-(2S,3S)-3-Hydroxy-2-methyl-7-phenylheptansäure (0,79 g, 3,3 mmol) in Pyridin (30 ml) wird auf 0°C gekühlt und Benzolsulfonylchlorid (0,85 ml, 6,7 mmol) wird 1 Minute lang zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Minuten lang in Eis, 2 Stunden lang bei Raumtemperatur und dann 16 Stunden lang bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Eis (40 ml) gegossen und mit Ether (100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit NaHCO_3 (30 ml), 1 N HCl (2×20 ml) und Wasser (2×30 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Siliciumdioxid, 25 % Ether in Petroleumether), um (3S,4S)-3-Methyl-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on (0,28 g, 39 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31–7,21 (m, 2H), 7,19–7,15 (m, 3H), 4,19–4,13 (m, 1H), 3,25–3,16 (m, 1H), 2,64 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,95–1,64 (m, 4H), 1,55–1,40 (m, 2H), 1,36 (d, J = 7,8 Hz, 3H); MS (EI) m/e 218 (M⁺).

Schritt D (2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäure

[0306] Eine Lösung aus 3,4-Dimethoxybenzothiol (0,33 g, 1,9 mmol) in Isopropanol (3 ml) wird in einem Eisbad gekühlt und 1 M Natriumhydroxid (1,4 ml, 1,4 mmol) wird 2 Minuten lang zugegeben. (3S,4S)-3-Methyl-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on (0,28 g, 1,3 mmol) wird in Isopropanol (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wird das Thiolat 3 Minuten lang zur Oxetanonlösung gegeben. Dieses Gemisch wird unter Eiskühlung 5 Minuten lang gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 3 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit HCl/Ether auf einen pH-Wert von 5 angesäuert. Methanol wird zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird mehrere Male azeotrop behandelt, bis ein halbfester Rest erhalten wird. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Siliciumdioxid, 1 % MeOH in CH_2Cl_2), um (2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäure zu erhalten (0,35 g, 69 %): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,28–7,23 (m, 2H), 7,19–7,11 (m, 3H), 7,04–6,97 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,27–3,25 (m, 1H), 2,72–2,68 (m, 1H), 2,56 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,63–1,47 (m, 6H), 1,26 (d, J = 7,1 Hz, 3H); MS (EI) m/e 389 (M+H)⁺.

Schritt E (+)-(2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0307] (2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäure (0,33 g, 0,85 mmol) wird in

CH₂Cl₂ (4 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt und 2 M Oxalylchlorid in CH₂Cl₂ (1,3 ml, 2,6 mmol) wird 3 Minuten lang zugegeben. Nach 10 Minuten wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in vacuo konzentriert und zweimal mit Chloroform azeotrop behandelt. Der Rest wird in CH₂Cl₂ (4 ml) gelöst, in Eis gekühlt und O-Trimethylsilylhydroxylamin (0,32 ml, 2,6 mmol) wird 2 Minuten lang zugegeben. Nach 10 Minuten wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert. Der Rest wird in CH₂Cl₂ (50 ml) gelöst und mit 1 N HCl (20 ml) gewaschen. Die organische Lage wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um (+)-(2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid zu erhalten (0,27 g, 79 %) : [α]_D²³ +40° (c = 1,0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,25–7,20 (m, 2H), 7,13–7,11 (m, 3H), 7,00–6,96 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,01–2,95 (m, 1H), 2,57–2,55 (m, 1H), 2,23–2,15 (m, 1H), 1,71–1,41 (m, 6H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 3H); MS (FAB) m/e 404(M+H)⁺.

Schritt F (+)-(2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0308] (2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid (0,17 g, 0,42 mmol) wird in MeOH (2 ml) und THF (2 ml) gelöst und in Eis gekühlt. Oxon (0,52 g, 0,84 mmol) wird in Wasser (4 ml) aufgelöst und 25 Minuten lang tropfenweise zur Sulfidlösung gegeben. Nach 5 Minuten wird das Eis entfernt und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, CH₂Cl₂ (50 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit Wasser (30 ml) gewaschen. Die wässrige Lage wird mit CH₂Cl₂ (15 ml) zurückextrahiert und die kombinierten organischen Lagen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um (+)-(2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid (0,16 g, 88 %) zu erhalten: [α]_D²³ +5,5° (c = 1,0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,46 (dd, J = 8,3 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23–7,18 (m, 2H), 7,13–7,10 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,45–3,43 (m, 1H), 2,82–2,77 (m, 1H), 2,43–2,39 (m, 2H), 1,70–1,55 (m, 2H), 1,41–1,28 (m, 3H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16–1,06 (m, 1H); MS (FAB) m/e 436(M+H)⁺.

[0309] Anhand der Schritte A–F, beginnend mit dem chiralen (1R,2S)-Indan-Auxiliar, werden (-)-(2S,3S)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid, [α]_D²³ –44° (c = 1,0, CHCl₃), und (-)-(2S,3S)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid, [α]_D²³ –5,0° (c = 1,0, CHCl₃) erzeugt.

36. Beispiel (2R,3S)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

Schritt A 4-(S)-Benzyl-3-(3-(R)-hydroxy-2-(S)methyl-7-phenylheptanoyl)oxazolidin-2-on

[0310] 4-(S)-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (8,4 g, 36 mmol) wird in CH₂Cl₂ (60 ml) gelöst, in einem Eisbad gekühlt, und 1 M Dibutylbortriflat in CH₂Cl₂ (40 ml, 40 mmol) wird 5 Minuten lang zugegeben. Anschließend wird Triethylamin (6,3 ml, 45 mmol) tropfenweise in einer Geschwindigkeit zugegeben, bei der die Reaktionstemperatur < 3°C gehalten wird. Das Eisbad wird dann durch Trockeneis/Aceton ersetzt und 5-Phenylpentanal (7,8 g, 48 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) wird 5 Minuten lang zugegeben. Dieses Gemisch wird 20 Minuten lang bei –78°C und dann 1 Stunde lang bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von pH 7 Phosphatpuffer (40 ml) und anschließend MeOH (120 ml) abgeschreckt. Anschließend wird ein Gemisch aus MeOH (80 ml) und 30 % Hydrogenperoxid (40 ml) in einer Geschwindigkeit zugegeben, bei der die Reaktionstemperatur auf < 10°C gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde lang gerührt und dann in vacuo konzentriert (Badtemperatur < 30°C). Der Rest wird in Ether (3 × 200 ml) extrahiert und die kombinierten Etherlagen werden mit NaHCO₃ (200 ml) und Lake (200 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und dann in vacuo konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Siliciumdioxid, 10 Petroleumether in CH₂Cl₂, anschließend eine zweite Reinigung mit 45 % Ether in Petroleumether), um 4-(S)-Benzyl-3-(3-(R)-hydroxy-2-(S)-methyl-7-phenylheptanoyl)oxazolidin-2-on zu erhalten (9,8 g, 70 %): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37–7,14 (m, 10H), 4,73–4,65 (m, 1H), 4,24–4,15 (m, 2H), 3,96–3,91 (m, 1H), 3,79–3,71 (m, 1H), 3,27–3,21 (dd, J = 13,4, 3,3 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 13,3, 9,5 Hz, 1H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,70–1,34 (m, 6H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Schritt B (+)-(2S,3R)-3-Hydroxy-2-methyl-7-phenylheptansäure

[0311] 4-(S)-Benzyl-3-(3-(R)-hydroxy-2-(S)-methyl-7-phenylheptanoyl)oxazolidin-2-on (7,64 g, 19 mmol) wird in 4:1 THF-Wasser (100 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Dem wird 30 % Hydrogenperoxid (8,2 ml, 80 mmol) 5 Minuten lang zugegeben und anschließend wird Lithiumhydroxidmonohydrat (1,3 g, 32 mmol) in Wasser (40 ml) 10 Minuten lang tropfenweise zugegeben, wobei die Reaktionstemperatur bei < 10°C gehalten wird.

Dieses Gemisch wird 1 Stunde lang gerührt. Anschließend wird Natriumsulfit (10 g, 80 mmol) in 60 ml Wasser vorsichtig dazugegeben, um die Temperatur auf $< 25^{\circ}\text{C}$ zu halten. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der wässrige Rest wird mit CH_2Cl_2 (3 x 100 ml) gewaschen. Die wässrige Lage wird dann in einem Eisbad gekühlt und mit 6 N HCl auf pH 1 angesäuert, und das Produkt wird in Ethylacetat (2 x 100 ml) extrahiert. Diese Lösung wird über MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert, um (+)-(2S,3R)-3-Hydroxy-2-methyl-7-phenylheptansäure zu erhalten (3,76 g, 84 %): Schmelzpunkt $75\text{--}77^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +20^{\circ}$ ($c = 1,0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30–7,25 (m, 2H), 7,20–7,16 (m, 3H), 3,95–3,93 (m, 1H), 2,65–2,54 (m, 3H), 1,69–1,34 (m, 6H), 1,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI) m/e 236 (M^+).

Schritt C (3S,4R)-3-Methyl-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on

[0312] (+)-(2S,3R)-3-Hydroxy-2-methyl-7-phenylheptansäure wird zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (0,88 g, 3,4 mmol) und 2,2'-Dipyridyldisulfid (0,7 g, 3,2 mmol) in Chloroform (20 ml) gegeben und 20 Minuten lang gerührt. Quecksilber(II)-methansulfonat (1,6 g, 4,2 mmol) wird in Acetonitril (52 ml) suspendiert und auf 48°C erwärmt, und die aktivierte Ester/Chloroformlösung wird 5 Minuten lang zugegeben. Dieses Gemisch wird nach Abschluss der Zugabe 1 Minute lang erwärmt und dann gekühlt. Das Gemisch wird durch Kieselgur filtriert, das Filtrat wird in vacuo konzentriert und der Rest wird durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid, 25 Ether in Petroleumether) gereinigt, um (3S,4R)-3-Methyl-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on (0,3 g, 66 %) zu erhalten. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31–7,26 (m, 2H), 7,21–7,15 (m, 3H), 4,19–4,13 (m, 1H), 3,25–3,16 (m, 1H), 2,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,95–1,64 (m, 4H), 1,55–1,40 (m, 5H), 1,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Schritt D (2R,3S)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäure

[0313] Eine Lösung aus 3,4-Dimethoxybenzothiol (0,35 g, 2,1 mmol) in Isopropanol (2 ml) wird in einem Eisbad gekühlt, und 1 M Natriumhydroxid (1,5 ml, 1,5 mmol) wird langsam zugegeben. Dieses Gemisch wird dann über 3 Minuten zu einer 0°C -Lösung aus (3S,4R)-3-Methyl-4-(4-phenylbutyl)oxetan-2-on (0,30 g, 1,4 mmol) in Isopropanol (2 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Minuten lang in Eis gerührt und dann auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Nach einem Rührvorgang von insgesamt 1,5 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit HCl/Ether neutralisiert. Methanol wird zugegeben und das Reaktionsgemisch wird zweimal azeotrop behandelt. Das Rohprodukt wird durch Elutionsgradient-Säulenchromatographie gereinigt (Siliciumdioxid, 1 bis 5 % MeOH in CH_2Cl_2), um (2R, 3S)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäure (0,48 g, 90 %) zu erhalten: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29–7,25 (m, 2H), 7,19–7,14 (m, 3H), 7,03–6,99 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,35–3,25 (m, 1H), 2,71–2,61 (m, 1H), 2,60 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,75–1,37 (m, 6H), 1,23 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (Ionenspray) m/e 389 (M^+).

Schritt E (+)-(2R,3S)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0314] (2R,3S)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäure (0,46 g, 1,2 mmol) wird in CH_2Cl_2 (4,5 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt, und dem wird 2 M Oxalylchlorid in CH_2Cl_2 (1,9 ml, 3,8 mmol) 5 Minuten lang zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Nach 1,5 Stunden wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und mehrere Male mit Chloroform azeotrop behandelt. Der rohe Rest wird in CH_2Cl_2 (4 ml) gelöst und O-Trimethylsilylhydroxylamin (0,4 g, 3,6 mmol) wird langsam zugegeben. Nach 5 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit CH_2Cl_2 (20 ml) verdünnt und mit 2 N HCl (15 ml) gewaschen. Die wässrige Lage wird mit CH_2Cl_2 (10 ml) zurückextrahiert und die kombinierten organischen Lagen werden mit Wasser (50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert. Der rohe Rest wird mit Ether/Petroleumether azeotrop behandelt und mit einem großen Volumen von Petroleumether trituriert, um (+)-(2R,3S)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid (0,45 g, 94 %) zu erhalten: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +22^{\circ}$ ($c = 1,0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,25–7,21 (m, 2H), 7,15–7,10 (m, 3H), 7,05–6,98 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,17–3,14 (m, 1H), 2,58–2,52 (m, 2H), 2,35–2,30 (m, 1H), 1,75–1,65 (m, 1H), 1,60–1,40 (m, 5H), 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (Ionenspray) m/e 404 ($\text{M}+\text{H}^+$); Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$) C, H, N.

Schritt F (+)-(2R,3S)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0315] (+)-(2R,3S)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid (0,226 g, 0,561 mmol) wird in THF (2, 5 ml) und MeOH (2, 5 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Oxon (0,69 g, 1,12 mmol) wird in Wasser (2,5 ml) gelöst und 2 Minuten lang zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann zwischen CH_2Cl_2 (25 ml) und Wasser (15 ml) aufgeteilt. Die wässrige Lage wird mit CH_2Cl_2 (2 x 10 ml) zurückextrahiert und die kombinierten organischen Lagen werden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird mit

Ether azeotrop behandelt, um (+)-(2R,3S)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid (0,19 g, 78 %) zu erhalten: $[\alpha]_D^{23} +0,5^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,47 (dd, $J = 8, 7, 2, 3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,23–7,14 (m, 2H), 7,12–7,09 (m, 2H), 7,05–7,03 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,56–3,51 (m, 1H), 3,03–2,99 (m, 1H), 2,47–2,43 (m, 2H), 1,84–1,77 (m, 2H), 1,47–1,25 (m, 4H), 1,22 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (FAB) m/e 436 ($\text{M}+\text{H}^+$); Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

[0316] Anhand der Schritte A–F, beginnend mit dem chiralen (4R)-Benzyloxazolidinon-Auxiliar, werden (–)-(2S,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid, $[\alpha]_D^{23} -22^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3), und (–)-(2S,3R)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid, $[\alpha]_D^{23} -2,9^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3) erzeugt.

37. Beispiel 1-[1-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]cyclopentancarbonsäurehydroxyamid

Schritt A 1-(1-Hydroxy-5-phenylpentyl)cyclopentancarbonsäure

[0317] Diisopropylamin (17,5 ml, 124 mmol) wird in THF (80 ml) gelöst, auf -40°C gekühlt, und 2,38 M n-Butyllithium in Hexanen (52 ml, 124 mmol) wird 5 Minuten lang zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C erwärmen gelassen, und Cyclopentancarbonsäure (6,7 ml, 62 mmol) in THF (60 ml) wird 5 Minuten lang zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde lang auf 40°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf -78°C gekühlt und 5-Phenylpentanal (10 g, 62 mmol) in THF (20 ml) wird 15 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 N HCl (120 ml) angesäuert und die organische Materie wird in vacuo entfernt. Das resultierende wässrige Gemisch wird mit CH_2Cl_2 (200 ml) extrahiert und die organische Lage wird über MgSO_4 getrocknet. Die Lösung wird in vacuo konzentriert und der resultierende Rest wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Siliciumdioxid, 50 % Ether in Petroleumether), um 1-(1-Hydroxy-5-phenylpentyl)cyclopentancarbonsäure (13,1 g, 77 %) zu erhalten: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29–7,24 (m, 2H), 7,19–7,15 (m, 3H), 3,53–3,46 (m, 1H), 2,64–2,58 (m, 2H), 2,20–2,13 (m, 1H), 2,07–1,99 (m, 1H), 1,95–1,73 (m, 1H), 1,67–1,49 (m, 8H), 1,44–1,32 (m, 3H); MS (EI) m/e 276 (M^+).

Schritt B 3-(4-Phenylbutyl)-2-oxaspiro[3,4]octan-1-on

[0318] 1-(1-Hydroxy-5-phenylpentyl)cyclopentancarbonsäure (11,3 g, 40,9 mmol) wird in Pyridin (90 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Benzolsulfonylchlorid (10,4 ml, 81 mmol) wird 1 Minute lang zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 0°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird in Eis (100 ml) gegossen und das Produkt wird in Ether (2×100 ml) extrahiert. Die Etherlage wird mit NaHCO_3 (100 ml), 1 N HCl (100 ml) und Wasser (2×100 ml) gewaschen. Die Lösung wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel in vacuo (ohne Wärme) entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Siliciumdioxid, 15 Ether in Petroleumether), um 3-(4-Phenylbutyl)-2-oxaspiro[3,4]octan-1-on (5,6 g, 54 %) zu erhalten: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30–7,25 (m, 2H), 7,20–7,15 (m, 3H), 4,31–4,26 (m, 1H), 2,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,22–2,13 (m, 1H), 1,99–1,26 (m, 13H).

Schritt C 1-[1-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]cyclopentancarbonsäure

[0319] 3-(4-Phenylbutyl)-2-oxaspiro[3,4]octan-1-on (2 g, 7,7 mmol) und 3,4-Dimethoxybenzothiol (2 g, 11,7 mmol) werden in Isopropanol (30 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine 1 M Lösung von NaOH (9,7 ml, 9,7 mmol) wird langsam zugegeben und nach 5 Minuten bei 0°C wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird in CH_2Cl_2 (100 ml) gelöst. Diese Lösung wird mit 1 N HCl (50 ml) und Lake (30 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Lösung wird in vacuo konzentriert und das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid, 1 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um 1-[1-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]cyclopentancarbonsäure (2,2 g, 65 %) zu erhalten: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,28–7,23 (m, 2H), 7,18–7,09 (m, 3H), 7,01–6,91 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,31 (dd, $J = 10,0, 3,0$ Hz, 1H), 2,58–2,51 (m, 2H), 2,18–2,08 (m, 2H), 1,89–1,40 (m, 12H); MS (EI) m/e 428 (M^+).

Schritt D 1-[1-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]cyclopentancarbonsäure

[0320] 1-[1-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]cyclopentancarbonsäure (1 g, 2,3 mmol) wird in MeOH (6 ml) und THF (6 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Oxon (3,5 g, 5,7 mmol) wird in Wasser (12 ml) gelöst und 10 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Materie wird in vacuo entfernt und das Gemisch wird mit CH_2Cl_2 (2×50 ml) extrahiert.

Die kombinierten organischen Lagen werden über MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert, um 1-[1-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]cyclopentancarbonsäure (0,93 g, 88 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27–7,14 (m, 3H), 7,04 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,88–3,85 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,48–2,43 (m, 2H), 2,08–1,94 (m, 1H), 1,86–1,77 (m, 7H), 1,65–1,50 (m, 1H), 1,46–1,38 (m, 2H), 1,25–1,17 (m, 2H); MS (EI) m/e 460 (M^+).

Schritt E 1-[1-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]cyclopentancarbonsäurehydroxyamid

[0321] 1-[1-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]cyclopentancarbonsäure (0,69 g, 1,5 mmol) wird in CH_2Cl_2 (6 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt, und 2 M Oxalylchlorid in CH_2Cl_2 (2,2 ml, 4,4 mmol) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird erwärmt und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird mit Chloroform (2×10 ml) azeotrop behandelt. Der Rest wird in CH_2Cl_2 (2 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Trimethylsilylhydroxylamin (0,52 ml, 4,5 mmol) wird 1 Minute lang zugegeben, und dieses Gemisch wird 5 Minuten lang gerührt. Anschließend wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, CH_2Cl_2 (20 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit 1 N HCl (20 ml) gewaschen. Die Lösung wird über MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um 1-[1-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]cyclopentancarbonsäurehydroxyamid (0,48 g, 67%) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,22–7,05 (m, 4H), 6,98 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (m, 4H), 2,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,35–2,25 (m, 1H), 1,96–1,63 (m, 10H), 1,34–1,27 (m, 2H), 1,21–1,10 (m, 1H), 1,00–0,88 (m, 1H); MS (EI) m/e 476 (M^+).

38. Beispiel 1-[1-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]cyclopentancarbonsäurehydroxyamid

[0322] Es wird das Verfahren aus dem 38. Beispiel, Schritt E, angewendet. Von 1-[1-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]cyclopentancarbonsäure (0,5 g, 1,2 mmol) wird das unreine Produkt durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt (50 bis 100 % CH_3CN in 0,1 % TFA/ H_2O , 30 Minuten), um 1-[1-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]cyclopentancarbonsäurehydroxyamid (0,15 g, 29%) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,03 (bs, 1H), 7,70 (bs, 1H), 7,29–7,24 (m, 2H), 7,20–7,13 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,04 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,63–2,57 (m, 2H), 2,38–2,30 (m, 1H), 1,97–1,93 (m, 1H), 1,81–1,38 (m, 12H); MS (EI) m/e 443 (M^+).

39. Beispiel 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

Schritt A Methyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat

[0323] Diisopropylamin (7,2 ml, 52 mmol) wird in THF (85 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt, und n -Butyllithium in Hexanen (23 ml, 52 mmol) wird langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten lang auf -30°C erwärmen gelassen und dann wieder auf -78°C gekühlt. Eine Lösung aus Methylisobutyrat (6 ml, 52 mmol) in THF (15 ml) wird 20 Minuten lang tropfenweise zugegeben und dann weitere 40 Minuten gerührt. Als nächstes wird eine Lösung aus 5-Phenylpentanal (7 g, 43 mmol) in THF (10 ml) 10 Minuten lang tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde lang gerührt. Essigsäure (3 ml) wird langsam zugegeben, gefolgt von einer Lösung aus NH_4Cl (20 ml), und das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Ether (200 ml) und Wasser (150 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit 1 N HCl (2×50 ml), NaHCO_3 (50 ml) und Lake (50 ml) gewaschen. Die Lösung wird über MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert, um Methyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (11,2, 99 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30–7,24 (m, 2H), 7,18–7,16 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (dd, J = 9, 7, 1, 9 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 1H), 1,73–1,20 (m, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H); MS (EI) m/e 264 (M^+).

Schritt B Methyl-3-methansulfonyloxy-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat

[0324] Methyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (10 g, 38 mmol) und Triethylamin (6,3 ml, 45 mmol) werden in CH_2Cl_2 (50 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Methansulfonylchlorid (3,2 ml, 42 mmol) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit NaHCO_3 (2×40 ml), 1 N HCl (40 ml) und Lake (40 ml) gewaschen. Die Lösung wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um Methyl-3-methansulfonyloxy-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (11,2 g, 86 %) zu erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30–7,25 (m, 2H), 7,19–7,15 (m, 3H), 4,99 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,71–1,38 (m, 6H), 1,27 (s, 3H), 1,18 (s,

3H); MS (FAB) m/e 343(M+H)⁺.

Schritt C Methyl-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat

[0325] Natrium (0,5 g, 2,2 mmol) wird zu MeOH (10 ml) gegeben, in Eis gekühlt. Nach Abschluss der Reaktion wird eine Lösung aus 3,4-Dimethoxybenzothiol (6 g, 3,5 mmol) in MeOH (5 ml) zugegeben. Nach 2 Minuten wird eine Lösung aus Methyl-3-methansulfonyloxy-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (3 g, 8,8 mmol) in MeOH (5 ml) zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, CH₂Cl₂ (50 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit NaHCO₃ (50 ml), 1 N HCl (50 ml) und Lake (50 ml) gewaschen. Die Lösung wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Siliciumdioxid, 20 % Ether in Petroleumether), um Methyl-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (0,65 g, 18 %) zu erhalten: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29–7,24 (m, 2H), 7,19–7,11 (m, 3H), 7,02–6,91 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,22 (dd, J = 10,0, 3,2 Hz, 1H), 2,64–2,51 (m, 3H), 1,81–1,74 (m, 1H), 1,66–1,42 (m, 4H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); MS (FAB) m/e 416 (M⁺).

Schritt D Methyl-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat

[0326] Methyl-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (0,81 g, 1,9 mmol) wird in MeOH (5 ml) und THF (5 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Oxon (2,39 g, 3,9 mmol) wird in Wasser (10 ml) gelöst und 45 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, CH₂Cl₂ (50 ml) wird zugegeben und die Lösung mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die wässrige Lage wird mit CH₂Cl₂ (20 ml) zurückextrahiert und die kombinierten organischen Lagen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um Methyl-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (0,80 g, 95 %) zu erhalten: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26–7,16 (m, 3H), 7,02 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,75–3,72 (m, 1H), 2,46–2,39 (m, 2H), 2,04–1,94 (m, 1H), 1,67–1,61 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,42–1,32 (m, 3H), 1,23 (s, 3H); MS (FAB) m/e 449(M+H)⁺.

Schritt E 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäure

[0327] Eine Lösung aus Natriumhydroxid (0,31 g, 7,7 mmol) in Wasser (4 ml) wird zu einer Lösung aus Methyl-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (0,78 g, 1,7 mmol) in MeOH (6 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, CH₂Cl₂ (20 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit 1 N HCl (2 × 40 ml) gewaschen. Die organische Lage wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäure (0,54 g, 73 %) zu erhalten: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,26–7,16 (m, 3H), 7,02 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,76–3,73 (m, 1H), 2,46–2,41 (m, 2H), 2,06–2,00 (m, 1H), 1,65–1,60 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,45–1,35 (m, 3H), 1,29 (s, 3H); MS (FAB) m/e 434 (M⁺).

Schritt F 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0328] 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäure (0,5 g, 1,2 mmol) wird in CH₂Cl₂ (6 ml) aufgelöst und in Eis gekühlt, und 2 M Oxalylchlorid in CH₂Cl₂ (1,7 ml, 3,5 mmol) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und nach 4 Stunden wird das Lösungsmittel in vacuo entfernt und der Rest zweimal mit Chloroform azeotrop behandelt. Der Rest wird in CH₂Cl₂ (4 ml) gelöst und Trimethylsilylhydroxylamin (0,42 ml, 3,6 mmol) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten lang gerührt und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, CH₂Cl₂ (10 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit 1 N HCl gewaschen. Die organische Lage wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid (0,34 g, 83 %) zu erhalten: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,45 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21–7,05 (m, 4H), 6,98–6,95 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,86–3,84 (m, 1H), 2,38–2,33 (m, 2H), 1,93–1,84 (m, 1H), 1,69–1,64 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,34–1,23 (m, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,98–0,85 (m, 1H); MS (FAB) m/e 450 (M+H)⁺.

40. Beispiel 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

Schritt A Methyl-3-(4-methoxyphenylsulfanyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat

[0329] Methyl-3-methansulfonyloxy-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (7,7 g, 23 mmol) und 4-Methoxybenzothiol (5,5 ml, 45 mmol) werden in MeOH (40 ml) gelöst, Kaliumcarbonat (4,8 g, 35 mmol) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden lang auf 60°C erwärmt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und CH_2Cl_2 (100 ml) wird zugegeben und dann mit NaHCO_3 (60 ml), 1 N HCl (60 ml) und Lake (100 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und der Rest wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Siliciumdioxid, 40 % Petroleumether in CH_2Cl_2), um Methyl-3-(4-methoxyphenylsulfanyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (2,1 g, 24 %) zu erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,36–7,33 (m, 2H), 7,29–7,12 (m, 5H), 6,82–6,79 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,18–3,15 (m, 1H), 2,60–2,53 (m, 2H), 1,85–1,73 (m, 1H), 1,57–1,40 (m, 5H), 1,26 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); MS (FAB) m/e 386 (M^+).

Schritt B Methyl-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat

[0330] Methyl-3-(4-methoxyphenylsulfanyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (1 g, 2,6 mmol) wird in MeOH (6 ml) und THF (6 ml) gelöst und in Eis gekühlt. Oxon (3,2 g, 5,2 mmol) wird in Wasser (12 ml) gelöst und 30 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt und CH_2Cl_2 (60 ml) wird zugegeben und dann mit Wasser (40 ml) gewaschen. Die wässrige Lage wird mit CH_2Cl_2 (15 ml) zurückextrahiert, die kombinierten organischen Lagen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um Methyl-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (1,1 g, 99 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,79–7,75 (m, 2H), 7,26–7,14 (m, 3H), 7,03–6,93 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,73–3,69 (m, 1H), 2,45–2,39 (m, 2H), 2,05–1,92 (m, 1H), 1,68–1,57 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,42–1,28 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,18–1,05 (m, 2H); MS (FAB) m/e 419 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Schritt C 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäure

[0331] Eine Lösung aus Natriumhydroxid (0,40 g, 10 mmol) in Wasser (6 ml) wird zu einer Lösung aus Methyl-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptanoat (1,00 g, 2,4 mmol) in MeOH (8 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird dann in vacuo entfernt, CH_2Cl_2 (50 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit 1 N HCl (2 × 40 ml) gewaschen. Die organische Lage wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäure (0,64 g, 66 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90–7,80 (m, 2H), 7,26–7,16 (m, 3H), 7,00–6,92 (m, 4H), 4,05–3,92 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,40–2,30 (m, 2H), 2,00–1,85 (m, 1H), 1,70–1,55 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,40–1,25 (m, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,12–0,95 (m, 1H).

Schritt D 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0332] 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäure (0,60 g, 1,5 mmol) wird in CH_2Cl_2 (4 ml) gelöst, in Eis gekühlt und 2 M Oxalylchlorid in CH_2Cl_2 (2 ml, 4 mmol) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel in vacuo entfernt und der Rest zweimal mit Chloroform azeotropiert. Der Rest wird in CH_2Cl_2 (4 ml) gelöst und Trimethylsilylhydroxylamin (0,2 ml, 4,5 mmol) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten lang gerührt und danach wird das Lösungsmittel in vacuo entfernt, CH_2Cl_2 (40 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit 1 N HCl (20 ml) und Lake (20 ml) gewaschen. Die organische Lage wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid (0,49 g, 78 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,80–7,76 (m, 2H), 7,22–7,05 (m, 5H), 6,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,83–3,78 (m, 1H), 2,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,89–1,84 (m, 1H), 1,68–1,65 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,35–1,25 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,20–1,09 (m, 1H), 0,99–0,85 (m, 1H); MS (FAB) m/e 420 ($\text{M}+\text{H}^+$).

41. Beispiel 3-(4-Methoxybenzolsulfinyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0333] Eine Lösung aus Oxon (2,34 g, 3,8 mmol) in 10 ml Wasser wird 25 Minuten lang tropfenweise zu einer Lösung aus 3-(4-Methoxybenzolsulfinyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid (2,84 g, 7,9 mmol) in 10 ml Methanol bei 0°C gegeben. Nach einer Stunde wird das Lösungsmittel in vacuo entfernt und Dichlormethan wird zugegeben und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Lage wird mit Dichlormethan extrahiert, die kombinierten organischen Lagen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird in vacuo entfernt. Gemäß ^1H NMR liegt das Diastereomer-Verhältnis bei 9:1. Das Rohprodukt wird von Dichlormethan-Methanol-Petroleu-

mether rekristallisiert, um ein einzelnes Diastereomer zu erhalten, 29 (0,21 g, 7%): Schmelzpunkt 150–1°C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,57–7,52 (m, 2H), 7,26–7,20 (m, 2H), 7,16–7,10 (m, 5H), 3,86 (s, 3H), 3,14–3,09 (m, 1H), 2,62–2,54 (m, 2H), 2,26–2,22 (m, 2H), 1,85–1,47 (m, 6H); MS (FAB) m/e 376(M+H)⁺.

42. Beispiel (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl) sulfonyl-7-phenylheptanamid und (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid

Schritt A (3,4-Methylenedioxy)benzothiol

[0334] Zu einer Suspension aus Magnesiumpulver (1,35 g, 55,3 mmol) in wasserfreiem THF (150 ml) wird unter Rückfluss mit einer Spritze 1,2-Dibromethan (0,32 ml, 3,69 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 10 Minuten lang unter Rückfluss gerührt, anschließend wird eine Lösung aus 4-Bromo-1,2-(methylenedioxy)benzol (36,9 mmol) in THF (50 ml) mit einer Spritze zugegeben. Das dunkelbraune Gemisch wird 1 Stunde lang unter Rückfluss gerührt, anschließend auf 0°C gekühlt und über eine Kanüle zu einer gerührten Suspension aus Schwefel (1,3 g, 40,6 mmol) in THF (50 ml) gegeben. Die resultierende grüne Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt.

[0335] Das Gemisch wird zwischen Eiswasser (400 ml), das konz. HCl (40 ml) enthält, und Ether (200 ml) aufgeteilt. Die wässrige Lage wird mit Ether (3 × 200 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen werden nacheinander mit 1 N HCl (200 ml), Wasser (200 ml), 0,1 N NaOH (200 ml), Wasser (200 ml) und Lake (200 ml) gewaschen und dann über MgSO₄ getrocknet und konzentriert. Der Rest wird mit dem Produkt aus einer identischen Reaktion im identischen Maßstab kombiniert und das Gemisch wird auf Kieselgel chromatographiert (3 pet-ether/EtOAc), um ein 2:1-Gemisch aus Disulfid und Thiol zu erhalten. 1,75 g (3,4-Methylenedioxy)benzothiol wird als ein farbloses Öl erhalten. Das Thiol wird durch Chromatographie auf Kieselgel isoliert. TLC-Analyse [pet-ether/EtOAc, 19:1, R_f (Bromid) = 0,40, R_f (Thiol) = 0,35, R_f (Disulfid) = 0,30]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,40 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,82 (m, 2H) ppm. Massenspektrum (EI) m/z 154 (M)⁺.

Schritt B (E)-t-Butyl-7-phenyl-2-heptenoat

[0336] Zu einer Lösung aus 5-Phenylpentanal (60 mmol) in wasserfreiem THF (100 ml) wird bei Raumtemperatur (t-Butoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran (27,5 g, 72 mmol) gegeben. Die resultierende orangefarbene Lösung wird 2,5 Stunden lang gerührt, woraufhin die Reaktion gemäß TLC-Analyse abgeschlossen ist. Das Reaktionsgemisch wird in vacuo konzentriert, um ein Rohprodukt zu erhalten, das auf Kieselgel chromatographiert wird (Hexan/EtOAc, 19:1), um 12,4 g t-Butyl-7-phenyl-2-heptenoat (80 %) als farbloses Öl zu erhalten. TLC [pet-ether/EtOAc, 9:1, R_f (Aldehyd) = 0,60, R_f (Ester) = 0,80]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,65 (m, 4H), 2,18 (q, 2H), 2,61 (t, 2H), 5,70 (d, 1H), 6,82 (dt, 1H), 7,10–7,30 (m, 5H) ppm.

[0337] Schritt C (±)-t-Butyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanoat Zu einer Lösung aus 3,4-Dimethoxythiophenol (8,25 ml, 57,6 mmol) in wasserfreiem THF (100 ml) wird bei 0°C n-BuLi (2,5 M in Hexan, 0,77 ml, 1,92 mmol) gegeben, und die Lösung wird 15 Minuten lang unter Stickstoffatmosphäre gerührt. t-Butyl-7-phenyl-2-heptenoat (10 g, 38,4 mmol) in THF (100 ml) wird tropfenweise zugegeben und das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Die Reaktion ist gemäß TLC-Analyse abgeschlossen. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (300 ml) verdünnt und mit Ether (3 × 250 ml) extrahiert. Kombinierte organische Extrakte werden nacheinander mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung (4 × 200 ml), Wasser (200 ml) und Lake (200 ml) gewaschen und dann über MgSO₄ getrocknet und konzentriert, um ein blassgelbes Öl zu erhalten, das auf Kieselgel chromatographiert wird (pet-ether/EtOAc, 9:1), um 14,9 g (±)-t-Butyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanoat (90 %) als farbloses Öl zu erhalten. TLC-Analyse [pet-ether/EtOAc, 9:1, R_f (Heptenoat) = 0,80, R_f (Heptanoat) = 0,50]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,48–1,68 (m, 6H), 2,42 (dABq, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,28 (t, 1H), 3,85 (d, 6H), 6,75 (d, 1H), 7,0 (dd, 2H), 7,15 (d, 3H), 7,25 (t, 2H) ppm. Massenspektrum (FAB) m/z 447(M+H)⁺.

Schritt D (±)-t-Butyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanoat

[0338] Das obige Verfahren wird unter Verwendung von (3,4-Methylenedioxy)-benzothiol angewendet, um 3,6 g (±)-t-Butyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanoat (77 %) als blassgelbes Öl zu erhalten. TLC-Analyse (pet-ether/EtOAc, 19:1, R_f (Heptenoat) = 0,75, R_f (Heptanoat) = 0,35). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,58 (m, 6H), 2,40 (m, 2H), 2,60 (app. t, 2H), 3,25 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,10–7,30 (m, 5H) ppm.

Schritt E (±)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptansäure

[0339] Zu einer Lösung aus t-Butyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanoat (14,9 g, 0,03 Mol) in CH_2Cl_2 (150 ml), gekühlt auf 0°C, wird Trifluoressigsäure (30 ml) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt, woraufhin die Reaktion gemäß TLC-Analyse abgeschlossen ist. Das Reaktionsgemisch wird in vacuo konzentriert und der braune Rest wird auf Kieselgel chromatographiert (pet-ether/EtOAc, 1:1), um 11,9 g (±)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptansäure (91 %) als blassgelbes Öl zu erhalten. TLC-Analyse [pet-ether/EtOAc, 1:1, Rf (Heptanoat) = 0,95, Rf (Säure) = 0,15]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,5–1,65 (m, 6H), 2,55 (m, 4H), 3,30 (t, 1H), 3,85, (d, 6H), 6,80 (d, 1H), 6,98–7,31 (m, 7H) ppm. Massenspektrum (FAB) m/z 374 M^+ .

Schritt F (±)-3-(3,4-Methylendioxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptansäure

[0340] Das obige Verfahren wird bei (±)-t-Butyl-3-(3,4-methylendioxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanoat angewendet, um 2,33 g (±)-3-(3,4-Methylendioxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptansäure (75 %) als blassgelbes Öl zu erhalten. TLC-Analyse [petether/EtOAc, 4:1, Rf (Heptanoat) = 0,50, Rf (Säure) = 0,15]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,55 (m, 6H), 2,55 (m, 4H), 4,45 (br s, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,10–7,30 (m, 5H) ppm. Massenspektrum (APCI) 359($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Schritt G (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanamid

[0341] Zu einer Lösung, die (±)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptansäure (0,5 g, 1,34 mmol) und DMF (0,1 ml, 1,34 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (25 ml) enthält, wird tropfenweise Oxalylchlorid (0,29 ml, 3,34 mmol) gegeben. Nach 30 Minuten wird TMSONH_2 (0,82 ml, 6,7 mmol) tropfenweise zugegeben und die resultierende weiße Suspension wird 10 Minuten lang gerührt, woraufhin die Reaktion gemäß TLC-Analyse abgeschlossen ist. Das Reaktionsgemisch wird zwischen 1 N HCl (100 ml) und CH_2Cl_2 (50 ml) aufgeteilt. Die wässrige Lage wird mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen werden mit Wasser (50 ml) und Lake (50 ml) gewaschen, über MgSO_9 getrocknet und konzentriert, um ein hellbraunes Öl zu erhalten.

[0342] Die rohe Hydroxamsäure wird mit den Produkten von zwei im 14-mmol-Maßstab durchgeführten identischen Reaktionen kombiniert, und der Rest wird auf Kieselgel chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\%$ MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 3\%$ MeOH/ CH_2Cl_2), um 9,83 g (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanamid (91 %) als hellbraunen Gummi zu erhalten. TLC-Analyse [Hexan/EtOAc, 1:2, Rf (Säure) = 0,20, Rf (Hydroxamsäure) = 0,20]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1,30–1,60 (m, 6H), 2,22 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,25 (br s, 1H), 3,72 (br s, 6H), 6,92 (d, 3H), 7,14 (d, 3H), 7,25 (t, 2H), 8,80 (s, 1H), 10,40 (s, 1H) ppm. Massenspektrum (FAB) m/z 389 (M) $^+$.

[0343] Schritt H (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-methylendioxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanamid Das obige Verfahren wird bei (±)-3-(3,4-Methylendioxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptansäure angewendet, um 0,36 g (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-methylendioxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanamid (35 %) als blassgelbes Öl zu erhalten. TLC-Analyse [pet-ether, EtOAc, 1:1, Rf (Säure) = 0,20, Rf (Hydroxamsäure) = 0,10]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,58 (m, 6H), 2,31 (br d, 2H), 2,58 (br t, 2H), 3,28 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,10–7,30 (m, 5H) ppm. Massenspektrum (FAB) m/z 374($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Schritt I (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid

[0344] Zu einer Lösung aus (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanamid (5,3 g, 13,6 mmol) in Methanol (200 ml) wird bei 0°C über einen Zugabetrichter eine Lösung aus Oxon (12,56 g, 20,4 mmol) in Wasser (200 ml) zugegeben. Die resultierende weiße Suspension wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt, woraufhin die Reaktion gemäß TLC-Analyse abgeschlossen ist. Das Gemisch wird auf die Hälfte des Volumens konzentriert und dann zwischen Wasser (200 ml) und EtOAc (200 ml) aufgeteilt. Die wässrige Lage wird mit EtOAc (2 × 200 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen werden mit Lake (100 ml) gewaschen, über MgSO_9 getrocknet und verdampft. Das Rohsulfon wird auf Kieselgel chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\%$ MeOH/ CH_2Cl_2) und dann mit CHCl_3 trituriert, um 3,1 g (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid (54 %) als weißen Feststoff zu erhalten. TLC-Analyse [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 19:1, Rf (Sulfid) = 0,2, Rf (Sulfon) = 0,18]. Schmelzpunkt 157–159°C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1,2–1,54 (m, 6H), 1,72 (m, 1H), 2,10 (dd, 1H), 3,82 (d, 6H), 7,06–7,30 (m, 7H), 7,40 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,50 (s, 1H) ppm. Massenspektrum (FAB) m/z 422($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Schritt J (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid

[0345] Das obige Verfahren wird bei (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid angewendet, um 0,14 g (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid (36 %) als weißen Schaum zu erhalten. TLC-Analyse [petether/EtOAc, 1:1, R_f (Sulfid) = 0,10, R_f (Sulfon) = 0,05]. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,18–1,52 (m, 6H), 1,70 (m, 1H), 2,08 (dd, 1H), 2,40 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 6,15 (s, 2H), 7,10 (dd, 4H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 10,52 (s, 1H) ppm. Massenspektrum (FAB) m/z 406(M+H)⁺.

43. Beispiel (-)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid und (+)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid

[0346] Die beiden Enantiomere von (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid werden durch HPLC (Chiralpak AD, Heptan/Isopropanol, 3:1; Fließgeschwindigkeit: 1 ml/Minute; UV-Nachweis bei 230 nm) getrennt, um die beiden Enantiomere (+)- und (-)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid als weißen Schaum nach der Trituration mit Diethylether zu erhalten.

[0347] (-)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid: HPLC-Analyse: t_R = 7,12 Minuten, ee = 99,5 %. [α]_D -7,8°. Schmelzpunkt 64–66°C.

[0348] (+)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid: HPLC-Analyse: t_R = 9,08 Minuten, ee = 99,3 %. [α]_D +8,0°. Schmelzpunkt 62–66°C.

[0349] Mit dem vorherigen Verfahren, jedoch unter Verwendung von racemischem 3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxamid anstelle von (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid, werden (+)-3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxamid und (-)-3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxamid erzeugt.

44. Beispiel (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfinyl-7-phenylheptanamid

[0350] Zu einer Lösung aus (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid (1,26 g, 3,24 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (20 ml) wird bei 0°C m-CPBA (0,56 g, 3,24 mmol) in einer Portion gegeben. Das Gemisch wird 10 Minuten lang gerührt, woraufhin die Reaktion gemäß TLC-Analyse abgeschlossen ist. Ethanol (2 ml) wird zugegeben und das Gemisch wird zwischen Wasser (100 ml) und EtOAc (100 ml) aufgeteilt. Die wässrige Lage wird mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen werden nacheinander mit 5 % wässrigem Na₂S₂O₃ (50 ml), Wasser (50 ml), 5 wässrigem NaHCO₃ (50 ml), Wasser (50 ml) und Lake (50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und konzentriert. Das resultierende gelbe Öl wird auf Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂ → 2 % MeOH/CH₂Cl₂ → 5 % MeOH/CH₂Cl₂), um 0,5 g (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfinyl-7-phenylheptanamid (38 %) als ein Gemisch (2:1) aus Diastereomeren in der Form eines weißen Schaums zu erhalten. TLC-Analyse ([CH₂Cl₂/MeOH, 19:1, R_f (Sulfid) = 0,20, R_f (Sulfoxid) = 0,10]. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,35–1,72 (m, 6H), 1,88–2,20 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,78 (br s, 6H), 7,0–7,18 (m, 6H), 7,22 (m, 2H), 8,80 (m, 1H), 10,49 (m, 1H) ppm. Massenspektrum (FAB) m/z 406(M+H)⁺.

45. Beispiel (±)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptansäurehydroxamid

Schritt A 4-Benzyl,1-t-butyl-2-(diethoxyphosphoryl)succinat

[0351] Eine Lösung aus Natriumhexamethyldisilylazid in THF (111 ml, 111 mmol) wird 15 Minuten lang in eine Lösung aus t-Butyldiethylphosphonoacetat (23,4 g, 92,8 mmol) in THF (45 ml) bei 0°C gegeben. Nach 10 Minuten wird eine Lösung aus Benzyl-2-bromacetat (24,4 g, 107 mmol) in THF (15 ml) 30 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 12 Stunden lang bei 23°C gerührt. Das THF wird in vacuo entfernt, der Rest wird in Ether (200 ml) aufgenommen und mit 1 N HCl (3 × 60 ml) und Lake (100 ml) gewaschen. Die Lösung wird getrocknet (MgSO₄) und in vacuo konzentriert, um 4-Benzyl, 1-t-butyl-2-(diethoxyphosphoryl)succinat als ein Öl zu erhalten (37 g), das ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Schritt B 4-Benzyl,1-t-butyl-2-(5-phenylpentyliden)succinat

[0352] Ein Gemisch aus 5-Phenylpentanal (11 g, 68 mmol) und 4-Benzyl, 1-t-butyl-2-(diethoxyphosphoryl)succinat (33 g, 81 mmol) wird in THF (140 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus Natriumhexa-

methyldisilylazid in THF (75 ml, 75 mmol) wird 20 Minuten lang zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird auf 23°C erwärmen gelassen. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch zwischen Petroleumether (300 ml) und 1 N HCl (150 ml) aufgeteilt. Die organische Lage wird mit NaHCO₃ (100 ml) und Lake (75 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und in vacuo konzentriert. Der Rest wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Siliciumdioxid, 20 Ether in Petroleumether), um 4-Benzyl, 1-t-butyl-2-(5-phenylpentyliden)-succinat (18,5 g, 67 % über 2 Schritte) als ein Gemisch (3:3:1; E/Z) gemessen anhand ¹H zu erhalten: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35–7,13 (m, 10H), 6,86 (t, 0,77H, (E)-CH=), 5,94 (t, 0,23H, (Z)-CH=), 5,12 (s, 0,23H), 5,10 (s, 0,77H), 3,33 (s, 0,77H), 3,24 (s, 0,23H), 2,63–2,53 (m, 2,23H), 2,17 (q, 2H), 1,68–1,56 (m, 2,77H), 1,52–1,44 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); MS (FRB) m/e 409(M+H)⁺.

Schritt C 4-Benzyl,1-t-butyl-2-(R*)-[1-(R*)-(4-methoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]succinat

[0353] 4-Methoxybenzothiol (9,2 g, 66 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine katalytische Menge von n-BuLi (2,3 M in Hexanen; 1,6 ml, 3,7 mmol) wird langsam zugegeben. Eine Lösung aus 4-Benzyl, 1-t-butyl-2-(5-phenylpentyliden)succinat in THF (20 ml) wird zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird auf 23°C erwärmen gelassen und 12 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das untrennbare Gemisch aus Diastereomeren wird ohne Reinigung oxydiert.

[0354] Das rohe Thioladditionsprodukt wird in THF (170 ml) und MeOH (100 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus Oxon (81 g, 132 mmol) in Wasser (270 ml) wird 15 Minuten lang langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden lang gerührt und die organische Phase wird in vacuo entfernt. Die restliche wässrige Suspension wird zwischen CH₂Cl₂ (500 ml) und zusätzlichem Wasser (300 ml) aufgeteilt. Die Lagen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit zusätzlichem CH₂Cl₂ (2 × 100 ml) zurückextrahiert. Die kombinierte organische Lösung wird getrocknet (MgSO₄) und in vacuo konzentriert, um ein Gemisch aus Diastereomeren zu erhalten, die durch Elutionsgradientensäulenchromatographie (Siliciumdioxid, 0,5 % bis 3 % MeOH in CH₂Cl₂) getrennt werden. Schneller eluierendes Isomer (2,2 g, 10 %): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37–7,30 (m, 5H), 7,28–7,20 (m, 2H), 7,18–7,08 (m, 3H), 6,98–6,95 (m, 2H), 5,12 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,58–3,54 (m, 1H), 3,47–3,42 (m, 1H), 2,90 (dd, J = 16,7, 2,6 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 16,7, 11,5 Hz, 1H), 2,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,09–1,95 (m, 1H), 1,68–1,52 (m, 4H), 1,32–1,27 (m, 1H), 1,29 (s, 9H); langsamer eluierendes Isomer, 4-Benzyl,1-t-butyl-2-(R*)-[1-(R*)-(4-methoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]succinat (16,3 g, 76 %): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37–7,30 (m, 5H), 7,25–7,15 (m, 3H), 7,05–6,97 (m, 4H), 5,16 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82–3,76 (m, 1H), 3,33–3,16 (m, 2H), 2,64 (dd, J = 16,5, 2,0 Hz, 1H), 2,44 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,73–1,65 (m, 2H), 1,57–1,18 (m, 4H), 1,43 (s, 9H); MS (FAB) m/e 581(M+H)⁺.

Schritt D (±)-1-t-Butyl-2-(R*)-[1-(R*)-(4-methoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]bernsteinsäure

[0355] 4-Benzyl, 1-t-Butyl-2-(R*)-[1-(R*)-(4-methoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]succinat (4,6 g, 7,9 mmol) wird in MeOH (60 ml) und THF (6 ml) gelöst und die Lösung wird mit N₂ gespült. Palladium (10) auf Kohlenstoff (0,55 g) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch wird noch einmal mit N₂ gespült. Das Reaktionsgemisch wird dann mit H₂ gespült und 2 Stunden lang kräftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit N₂ gespült, durch Kieselgur filtriert und mit MeOH gewaschen. Das Filtrat wird in vacuo konzentriert, um (±)-1-t-Butyl-2-(R*)-[1-(R*)-(4-methoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]bernsteinsäure (3,8 g, 98 %) zu erhalten: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,2 (bs, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27–7,13 (m, 3H), 7,05 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,28–3,10 (m, 2H), 2,65 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,52–2,47 (m, 2H), 1,73–1,66 (m, 2H), 1,62–1,18 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

Schritt E (±)-t-Butyl-(2R*,3R*)-2-(2-hydroxyethyl)-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenylheptanoat

[0356] (±)-1-t-Butyl-2-(R*)-[1-(R*)-(4-methoxyphenylsulfonyl)-5-phenylpentyl]bernsteinsäure (1,8 g, 3,7 mmol) wird in THF (15 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine 1 M Lösung aus Boran-THF (6,5 ml, 6,5 mmol) wird 5 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Nach 5 Minuten bei 0°C wird das Reaktionsgemisch auf 23°C erwärmt und 6 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wird vorsichtig mit 1 N HCl (5 ml) abgeschreckt und mit CH₂Cl₂ (100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Lake (40 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und konzentriert, um den Rohalkohol zu erhalten. Das unreine Produkt wird durch Elutionsgradientenchromatographie (Siliciumdioxid, 1 bis 3 % MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt, um (±)-t-Butyl-(2R*,3R*)-2-(2-hydroxyethyl)-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenylheptanoat (1,66 g, 94 %) zu erhalten: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27–7,12 (m, 3H), 7,08 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,73–3,61 (m, 2H), 3,55–3,49 (m, 1H), 2,92–2,87 (m, 1H), 2,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,28–2,17 (m, 1H), 1,92–1,75 (m, 3H), 1,60–1,24 (m, 4H), 1,49 (s, 9H); MS (FRB) m/e 477 (M+H)⁺.

Schritt F (±)-t-Butyl-(2R*,3R*)-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptanoat

[0357] (±)-t-Butyl-(2R*,3R*)-2-(2-hydroxyethyl)-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenylheptanoat (0,36 g, 0,76 mmol), Phenol (92 mg, 0,97 mmol) und Triphenylphosphin (0,23 g, 0,9 mmol) werden in THF (4 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Diisopropylazodicarboxylat (0,18 ml, 0,9 mmol) wird tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch wird 7 Stunden lang auf 50°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, mit Ether verdünnt (100 ml) und mit 1 N HCl (40 ml), Wasser (40 ml), NaHCO₃ (50 ml) und Lake (40 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird die Lösung in vacuo konzentriert und der Rest wird durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid, 30 % Ether in Petroleumether) gereinigt, um (±)-t-Butyl-(2R*,3R*)-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptanoat (0,14 g, 34 %) zu erhalten: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30–6,91 (m, 10H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,15–4,09 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,02–2,96 (m, 1H), 2,61 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,49–2,37 (m, 1H), 2,23–2,17 (m, 1H), 1,84–1,76 (m, 1H), 1,70–1,51 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,35–1,23 (m, 1H).

Schritt G (±)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptansäure

[0358] (±)-t-Butyl(2R*,3R*)-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptanoat (0,3 g, 0,54 mmol) wird in CH₂Cl₂ (7 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt, und TFA (1 ml) wird langsam zugegeben. Das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in vacuo konzentriert und der Rest wird durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt (50–100 % CH₃CN in 0,1 % TFA/H₂O), um (±)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptansäure (0,19 g, 70 %) zu erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29–7,15 (m, 5H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,98–6,91 (m, 3H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,17–4,03 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,80–3,75 (m, 1H), 3,17–3,14 (m, 1H), 2,58–2,50 (m, 3H), 2,30–2,18 (m, 1H), 1,90–1,77 (m, 2H), 1,60–1,45 (m, 3H), 1,41–1,30 (m, 1H); MS (FAB) m/e 497 (M+H)⁺.

Schritt H (±)-(2R*,R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptansäurehydroxyamid

[0359] (±)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptansäure (0,17 g, 0,34 mmol) wird in CH₂Cl₂ (1 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus Oxalylchlorid in CH₂Cl₂ (0,5 ml, 1 mmol) wird tropfenweise zugegeben, das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird erwärmen gelassen und 3 Stunden lang bei 23°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in vacuo konzentriert und mit CHCl₃ azeotrop behandelt. Das resultierende Öl wird in CH₂Cl₂ (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt, und O-(Trimethylsilyl)hydroxylamin (0,16 g, 1,7 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird auf 20°C erwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird dann zwischen CH₂Cl₂ (20 ml) und 1 N HCl (10 ml) aufgeteilt. Die organische Lage wird getrennt und mit Wasser (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und in vacuo konzentriert. Das Produkt wird durch Umkehrphasen-HPLC (65 % CH₃CN in 0,1 % TFA/H₂O) gereinigt, um (±)-(2R*,R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptansäurehydroxyamid (0,12 g, 69 %) zu erhalten: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28–7,14 (m, 5H), 7,08 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,97–6,89 (m, 3H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,89–3,71 (m, 5H), 3,27–3,20 (m, 2H), 2,51 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45–2,32 (m, 1H), 1,98–1,75 (m, 3H), 1,55–1,38 (m, 3H), 1,35–1,22 (m, 1H); ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 168,74, 164,06, 158,25, 141,93, 130,70, 129,46, 128,88, 128,34, 128,30, 125,78, 121,06, 114,63, 114,36, 66,37, 65,16, 55,67, 38,36, 35,30, 31,00, 30,35, 27,75, 25,34; MS (FAB) m/e 512(M+H)⁺; Anal. (C₂₈H₃₃NO₆S·O,2H₂O) C, H, N.

46. Beispiel (±)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptansäurehydroxyamid

Schritt A (±)-t-Butyl-(2R*,3R*)-3-(4-methoxyphenylsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptanoat

[0360] (±)-t-Butyl-(2R*,3R*)-2-(2-hydroxyethyl)-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenylheptanoat (1,1 g, 2,3 mmol) und Phenyldisulfid (1 g, 4,6 mmol) werden in CH₂Cl₂ (10 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt, und n-Tributylphosphin (1,2 ml, 4,6 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch zwischen NaHCO₃ (150 ml) und CH₂Cl₂ (100 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit CH₂Cl₂ (50 ml) zurückextrahiert und die kombinierte organische Phase wird mit H₂O (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und in vacuo konzentriert. Der Rest wird durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid, 25 % Ether in Petroleumether) gereinigt, um (±)-t-Butyl-(2R*,3R*)-3-(4-methoxyphenylsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptanoat (0,74 g, 57 %) zu erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,27–7,13 (m, 8H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,52–3,48 (m, 1H), 3,27–3,18 (m, 1H), 2,99–2,87 (m, 2H), 2,45 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,43–2,32 (m, 1H), 1,98–1,82 (m, 1H), 1,72–1,58 (m, 3H), 1,50 (s, 9H),

1,45–1,15 (m, 3H); ^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3) δ 171,23, 163,63, 141,98, 135,74, 130,64, 128,96, 128,88, 128,26, 125,96, 125,76, 114,29, 81,70, 66,31, 55,63, 42,91, 35,32, 32,10, 30,79, 28,01, 26,86, 26,65, 26,20; MS (FAB) m/e 568 (M^+).

Schritt B (\pm)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptansäure

[0361] Die Titelverbindung wird gemäß dem zur Herstellung von (\pm)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptansäure angewendeten Verfahren hergestellt, mit der Ausnahme, dass (\pm)-t-Butyl(2R*,3R*)-3-(4-methoxyphenylsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptanoat als Ausgangsmaterial verwendet wird. (\pm)-t-Butyl-(2R*,3R*)-3-(4-methoxyphenylsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptanoat (0,8 g, 1,4 mmol) stellt (\pm)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptansäure (0,7 g, 97 %) bereit. Eine analytisch reine Probe wird durch Rekristallisation (EtOAc/Hexan) hergestellt; Schmelzpunkt 99–101°; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,3–8,7 (bs, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28–7,13 (m, 8H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,70–3,64 (m, 1H), 3,39–3,31 (m, 1H), 3,19–3,15 (m, 1H), 3,03–2,93 (m, 1H), 2,57–2,50 (m, 1H), 2,47 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,97–1,88 (m, 1H), 1,72–1,32 (m, 5H), 1,25–1,12 (m, 1H); MS (FAB) m/e 512 (M^+); Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$) C, H, N.

Schritt C (\pm)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptansäurehydroxyamid

[0362] Die Titelverbindung wird gemäß dem zur Herstellung von (\pm)-(2R*,R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptansäurehydroxyamid angewendeten Verfahren hergestellt, mit der Ausnahme, dass (\pm)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptansäure als Ausgangsmaterial verwendet wird. (\pm)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptansäure (0,64 g, 1,2 mmol) stellt (\pm)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptansäurehydroxyamid (0,5 g, 79 %) bereit: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,44 (bs, 1H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28–7,14 (m, 8H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,28–3,25 (m, 1H), 3,00–2,93 (m, 2H), 2,75–2,66 (m, 1H), 2,46 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,43–2,30 (m, 1H), 1,83–1,17 (m, 8H); MS (FAB) m/e 528($\text{M}+\text{H}^+$); Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{NS}_2 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

[0363] Enantiomere getrennt durch chirale HPLC mit einer Chiralpak-AD-Säule, die mit einem 40/60 Gemisch aus 0,1 TFA in EtOH/Heptan eluiert, um ein schneller eluierendes Isomer, (2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptansäurehydroxyamid; $[\alpha]_D = -50^\circ$, und ein langsamer eluierendes Isomer, (2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptansäurehydroxyamid, bereitzustellen; $[\alpha]_D = +40^\circ$.

47. Beispiel (2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptansäurehydroxyamid und (\pm)-(2R*,3S*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(benzolsulfonylmethyl)heptansäurehydroxyamid

Schritt A t-Butyl-2-(1-hydroxy-5-phenylpentyl)acrylat

[0364] t-Butylacrylat (6,7 g, 46 mmol), 5-Phenylpentanal (3,7 g, 23 mmol) und 3-Chinuclidinol (0,38 g, 3 mmol) werden kombiniert und unter N_2 gerührt. Nach 24 Stunden wird der Rührvorgang unterbrochen und die resultierende Lösung wird 16 Tage lang bei Umgebungstemperatur setzen gelassen. Die Reaktion ist gemäß TLC-Analyse (30 Ether in Petroleumether) fast abgeschlossen. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid, 20 % Ether in Petroleumether) gereinigt, um t-Butyl-2-(1-hydroxy-5-phenylpentyl)acrylat (6 g, 45 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29–7,24 (m, 2H), 7,18–7,14 (m, 3H), 6,10 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,33 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,70–1,53 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,50–1,32 (m, 2H); ^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3) δ 165,93, 143,91, 142,51, 128,32, 128,20, 125,57, 123,82, 81,35, 71,79, 36,17, 35,82, 31,26, 28,04, 25,54; MS (EI) m/e 291($\text{M}+\text{H}^+$).

Schritt B (E)-2-t-Butoxycarbonyl-7-phenylhept-2-enylbenzoat

[0365] Diisopropylazodicarboxylat (5 ml, 25 mmol) wird 5 Minuten lang tropfenweise zu einer Lösung aus t-Butyl-2-(1-hydroxy-5-phenylpentyl)acrylat (5,59 g, 19,3 mmol), Benzoessäure (3 g, 25 mmol) und Triphenylphosphin (6,5 g, 25 mmol) in THF (100 ml) bei -55°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten lang zwischen -55 und -50°C gehalten und anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmen gelassen. Die Lösung wird mit Ether (300 ml) verdünnt und mit 1 N NaOH (2 \times 40 ml) und Lake (70 ml) gewaschen. Die resultierende Lösung wird getrocknet (MgSO_4) und in vacuo konzentriert. Das rohe Reaktionsprodukt wird teil-

weise in 20 % Ether/Petroleumether gelöst und als Schlamm auf eine Kieselgelsäule aufgebracht. Die Säule wird durch Gradientenelution (Siliciumdioxid, 10 bis 20% Ether in Petroleumether) eluiert, um (E)-2-t-Butoxycarbonyl-7-phenylhept-2-enylbenzoat (6,2 g, 82 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,53–7,49 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28–7,23 (m, 2H), 7,20–7,10 (m, 3H), 6,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,36 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,72–1,46 (m, 4H), 1,47 (s, 9H); MS (FAB) m/e 395 (M+H) $^+$.

Schritt C t-Butyl-(E)-2-hydroxymethyl-7-phenylhept-2-enoat

[0366] (E)-2-t-Butoxycarbonyl-7-phenylhept-2-enylbenzoat (5,9 g, 15 mmol) wird in MeOH (75 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. K_2CO_3 (2 g, 15 mmol) wird unter Rühren zugegeben und das Reaktionsgemisch wird auf 23°C erwärmen gelassen. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit HOAc neutralisiert und auf etwa die Hälfte ihres Volumens konzentriert. Nach einer Verdünnung mit Ether (500 ml) wird die Lösung mit Wasser (50 ml) und Lake (50 ml) gewaschen. Die resultierende Lösung wird getrocknet (MgSO_4) und in vacuo konzentriert. Das rohe Reaktionsgemisch wird durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid, 25 % Ether in Petroleumether) gereinigt, um t-Butyl-(E)-2-hydroxymethyl-7-phenylhept-2-enoat (2,2 g, 51 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30–7,25 (m, 2H), 7,20–7,15 (m, 3H), 6,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65–2,60 (m, 3H), 2,26 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,71–1,61 (m, 2H), 1,53–1,43 (m, 11H).

Schritt D (\pm)-t-Butyl-(2R*,3R*)-2-hydroxymethyl-3-(4-methoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptanoat

[0367] Eine Lösung aus n-Butyllithium in Hexanen (0,6 ml, 1,4 mmol) wird langsam zu einem Gemisch aus 4-Methoxybenzothiol (2 g, 14 mmol) in THF (10 ml) bei 0°C gegeben. Nach 2 Minuten wird eine Lösung aus t-Butyl-(E)-2-hydroxymethyl-7-phenylhept-2-enoat (2,2 g, 7,59 mmol) in THF (7 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Gradientenelution (Siliciumdioxid, 15 bis 30 % Ether in Petroleumether) gereinigt, um (\pm)-t-Butyl-(2R*,3R*)-2-hydroxymethyl-3-(4-methoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptanoat (3 g, 92 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39–7,34 (m, 2H), 7,30–7,25 (m, 2H), 7,20–7,13 (m, 3H), 6,86–6,81 (m, 2H), 4,07–3,98 (m, 1H), 3,93–3,86 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,26–3,19 (m, 1H), 2,67–2,60 (m, 1H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 1,65–1,47 (m, 6H), 1,46 (s, 9H); MS (FAB) m/e 430 (M $^+$).

Schritt E (\pm)-t-Butyl-(2R*,3R*)-2-hydroxymethyl-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenylheptanoat

[0368] Eine Lösung aus Oxon (6,4 g, 10 mmol) in Wasser (30 ml) wird tropfenweise zu einer Lösung aus (\pm)-t-Butyl-(2R*,3R*)-2-hydroxymethyl-3-(4-methoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptanoat (3 g, 7 mmol) in THF (10 ml) und Methanol (15 ml) bei 0°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 23°C erwärmt und 6 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wird dann zwischen CH_2Cl_2 (150 ml) und Wasser (75 ml) aufgeteilt. Die Lagen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 \times 30 ml) zurückextrahiert. Die organischen Lagen werden kombiniert, mit NaHCO_3 (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und in vacuo konzentriert, um (\pm)-t-Butyl-(2R*,3R*)-2-hydroxymethyl-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenylheptanoat (3,1 g, 96 %) zu erhalten, das ohne weitere Reinigung verwendet wird. ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,81–7,76 (m, 2H), 7,27–7,22 (m, 2H), 7,19–7,14 (m, 1H), 7,09–6,98 (m, 4H), 4,30–4,21 (m, 1H), 3,91–3,82 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67–3,61 (m, 1H), 2,94–2,89 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 1H), 2,48 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,76–1,69 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,51–1,35 (m, 3H), 1,25–1,13 (m, 1H); MS (FAB) m/e 463(M+H) $^+$.

Schritt F (\pm)-(2R*,3R*)-2-Hydroxymethyl-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenylheptansäure

[0369] Trifluoressigsäure (5 ml) wird zu einer Lösung aus (\pm)-t-Butyl-(2R*,3R*)-2-hydroxymethyl-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenylheptanoat (3,1 g, 6,7 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) gegeben. Die Reaktion wird per TLC-Analyse (5 % MeOH in CH_2Cl_2) überwacht, und bevor der gesamte Ester verbraucht ist, wird das Reaktionsgemisch konzentriert und mit CHCl_3 (3 \times 15 ml) azeotrop behandelt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid, 5 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um reine (\pm)-(2R*,3R*)-2-Hydroxymethyl-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenylheptansäure (1,4 g, 51 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,25–7,11 (m, 3H), 7,07–6,93 (m, 4H), 6,5–5,7 (bs, 1H), 4,34–4,26 (bm, 1H), 3,95–3,89 (bm, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81–3,69 (bm, 1H), 3,13–3,06 (bm, 1H), 2,46–2,37 (bm, 2H), 1,75–1,67 (bm, 2H), 1,48–1,30 (bm, 3H), 1,22–1,09 (bm, 1H); MS (FAB) m/e 406(M+H) $^+$.

Schritt G (±)-3-(R*)-[1-(R*)-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-5-phenylpentyl]oxetan-2-on

[0370] Diethylazodicarboxylat (0,45 ml, 2,7 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (0,71 g, 2,7 mmol) in THF (18 ml) bei -78°C gegeben. Nach 15 Minuten wird eine Lösung aus (±)-(2R*, 3R*)-2-Hydroxymethyl-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenylheptansäure (1 g, 2,5 mmol) in THF (8 ml) 5 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Nach 30 Minuten wird das Bad entfernt und das Reaktionsgemisch wird auf 23°C erwärmen gelassen und 45 Minuten lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in vacuo konzentriert und das rohe Reaktionsgemisch wird durch Säulenchromatographie (Siliciumdioxid, CH_2Cl_2) gereinigt, um reines (±)-3-(R*)-[1-(R*)-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-5-phenylpentyl]oxetan-2-on (0,63 g, 63 %) zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,75–7,70 (m, 2H), 7,28–7,23 (m, 2H), 7,19–7,14 (m, 1H), 7,12–7,09 (m, 2H), 7,03–6,95 (m, 2H), 4,41 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,31 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,03–3,95 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,44–3,37 (m, 1H), 2,53 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,89–1,81 (m, 2H), 1,58–1,38 (m, 4H); ^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3) δ 167,83, 164,25, 141,89, 130,91, 128,21, 128,17, 125,65, 114,65, 113,91, 65,04, 63,83, 55,68, 50,47, 35,16, 30,91, 27,04, 25,73; MS (FAB) m/e 389(M+H) $^+$.

Schritt H (±)-(2R*,3S*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(phenylsulfanylmethyl)heptansäure

[0371] Eine 60%ige Suspension von NaH in Mineralöl (84 mg, 2,2 mmol) wird vorsichtig zu einer Lösung aus Thiophenol (0,30 g, 2,7 mmol) in THF (10 ml) bei 0°C gegeben. Das Gemisch wird auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und zu einer Lösung aus (±)-3-(R*)-[1-(R*)-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-5-phenylpentyl]oxetan-2-on (0,63 g, 1,6 mmol) in THF (10 ml) übertragen. Das Reaktionsgemisch wird 14 Stunden lang gerührt und dann mit Essigsäure angesäuert. Das Rohgemisch wird mit Methanol (2×50 ml) azeotrop behandelt und durch Säulenchromatographie mit Gradientenelution (Siliciumdioxid, 1 bis 3 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um reine (±)-(2R*,3S*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(phenylsulfanylmethyl) heptansäure (0,64 g, 82 %) zu erhalten: Schmelzpunkt $133\text{--}135^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,30–7,17 (m, 8H), 7,06 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (bs, 1H), 3,52 (dd, $J = 14,2, 7,7$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 14,2, 5,2$ Hz, 1H), 2,98 (bs, 1H), 2,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,95–1,83 (m, 1H), 1,78–1,62 (m, 1H), 1,50–1,34 (m, 2H), 1,28–1,07 (m, 2H); MS (FAB) m/e 489 (M^+); Anal. ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}_2$) C, H, N.

Schritt I (±)-(2R*,3S*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(phenylsulfanylmethyl)heptansäurehydroxyamid

[0372] (±)-(2R*,3S*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(phenylsulfanylmethyl)heptansäure (0,42 g, 0,84 mmol) wird in CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus Oxalylchlorid in CH_2Cl_2 (1,5 ml, 3 mmol) wird tropfenweise zugegeben, das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch erwärmen gelassen und 1 Stunde lang bei 23°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in vacuo konzentriert und mit CHCl_3 azeotrop behandelt. Das resultierende Öl wird in CH_2Cl_2 (2 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt, und O-(Trimethylsilyl)hydroxylamin (0,3 ml, 2,6 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird auf 20°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird dann zwischen CH_2Cl_2 (20 ml) und 1 N HCl (10 ml) aufgeteilt. Die organische Lage wird getrennt und mit Wasser (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und in vacuo konzentriert, um (±)-(2R*,3S*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(phenylsulfanylmethyl) heptansäurehydroxyamid (0,37 g, 87 %) zu erhalten. Das von der Reaktion gewonnene Material ist analytisch rein: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,74–7,69 (m, 2H), 7,32–7,17 (m, 1H), 7,15–7,08 (m, 1H), 7,06–7,01 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,49 (dd, $J = 13,8, 5,3$ Hz, 1H), 3,39 (q, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,21 (dd, $J = 13,8, 9,8$ Hz, 1H), 2,98–2,85 (m, 1H), 2,43 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,78–1,71 (m, 2H), 1,41–1,10 (m, 4H); MS (FAB) m/e 514(M+H) $^+$; Anal. ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}_2$) C, H, N.

Schritt J (±)-(2R*,3S*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(benzolsulfonylmethyl)heptansäurehydroxyamid

[0373] Das Verfahren zur Oxydation von (±)-t-Butyl(2R*,3R*)-2-hydroxymethyl-3-(4-methoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptanoat zu (±)-t-Butyl-(2R*,3R*)-2-hydroxymethyl-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-7-phenylheptanoat wird zum Umwandeln von (±)-(2R*,3S*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(phenylsulfanylmethyl)heptansäurehydroxyamid (80 mg) in (±)-(2R*,3S*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(benzolsulfonylmethyl)heptansäurehydroxyamid (78 mg, 87 %) angewendet. Das von der Reaktion gewonnene Material ist analytisch rein: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,78–7,61 (m, 5H), 7,23–7,02 (m, 7H), 3,92–3,78 (m, 5H), 3,35–3,23 (m, 2H), 2,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,68–1,62 (m, 2H), 1,40–1,05 (m, 4H); MS (FAB) m/e 545(M+H) $^+$; Anal. ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{S}_2$) C, H, N.

48. Beispiel (\pm)-2-Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

Schritt A 1-(5-Phenylpentan-1-sulfonyl)-4-methoxybenzol

[0374] Phosphortribromid (7,1 ml, 75 mmol) wird langsam unter Rühren zu 5-Phenylpentanol (25 g, 150 mmol) bei 0°C gegeben. Das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang bei 23°C gerührt und dann auf 70°C erwärmt. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch gekühlt und auf Eis (250 g) gegossen. Das Gemisch wird mit Ether (500 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser (100 ml) und NaHCO_3 (2 x 200 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Die resultierende Lösung wird in vacuo konzentriert, um das Bromid (28 g) zu gewinnen, das ohne weitere Reinigung verwendet wird. Das Rohbromid wird in EtOH (70 ml) und 4-Methoxybenzothiol (18 g, 130 mmol) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine 21%ige (Gew.-%) Lösung von NaOEt in EtOH (46 ml, 120 mmol) wird langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch wird auf 50°C erwärmt. Nach 26 Stunden wird das Reaktionsgemisch gekühlt und in vacuo konzentriert, um Rohsulfid (36 g) zu erhalten, das ohne weitere Reinigung verwendet wird. Das Rohsulfid wird in MeOH (500 ml) und THF (75 ml) gelöst und auf 10°C gekühlt. Eine Lösung aus Oxon (115 g, 187 mmol) in Wasser (500 ml) wird langsam 1 Stunde lang zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und 18 Stunden lang gerührt. Die organische Phase wird in vacuo entfernt und das resultierende Gemisch wird zwischen CH_2Cl_2 (800 ml) und Wasser (500 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) zurückextrahiert und die organischen Lagen werden kombiniert. Nach dem Trocknen (MgSO_4) wird die organische Phase in vacuo konzentriert, und der Feststoff wird von MeOH zweimal rekristallisiert, um reines 1-(5-Phenylpentan-1-sulfonyl)-4-methoxybenzol (28,3 g, 58 % für 3 Schritte) zu erhalten: Schmelzpunkt 64–65°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,28–7,23 (m, 2H), 7,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,06–3,01 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,77–1,66 (m, 2H), 1,62–1,54 (m, 2H), 1,43–1,35 (m, 2H); MS (FAB) m/e 319(M+H) $^+$.

Schritt B (\pm)-Methyl-2-hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptanoat

[0375] Eine Lösung aus n-Butyllithium in Hexanen (1,9 ml, 4,4 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung aus 1-(5-Phenylpentan-1-sulfonyl)-4-methoxybenzol (1,35 g, 4,24 mmol) in THF (15 ml) bei –78°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei –78°C 15 Minuten lang gerührt, 15 Minuten lang auf –30°C erhöht und dann wieder auf –78°C gebracht. Diese Lösung wird dann über eine Kanüle in eine Lösung aus Methylpyruvat (0,82 g, 7,2 mmol) in THF (5 ml) gegeben, die auf –78°C vorgekühlt ist. Nach 15 Minuten wird das Reaktionsgemisch langsam auf –30°C erwärmt und 15 Minuten lang gerührt, bevor sie mit einer Lösung aus NH_4Cl (15 ml) abgeschreckt wird. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Ether (150 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt und die Lagen werden getrennt. Die Etherlage wird mit Lake (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und in vacuo konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Elutionsgradientchromatographie (Siliciumdioxid, CH_2Cl_2 zu 1 % MeOH in CH_2Cl_2) gereinigt, um ein Diastereomergemisch (Verhältnis von 2:3) aus Methyl-2-hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptanoatprodukten (0,60 g, 35 %) zu erhalten. Eine analytische Probe jedes Isomers wird durch eine zusätzliche Chromatographie mit identischen Bedingungen erhalten: oberes Isomer, Methyl-2-hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptanoat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,28–7,23 (m, 2H), 7,19–7,14 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,99–6,94 (m, 2H), 4,0–3,7 (br, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,34–3,30 (m, 1H), 2,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,98–1,75 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,48–1,38 (m, 2H), 1,29–1,10 (m, 2H); MS (FAB) m/e 421(M+H) $^+$; unteres Isomer, Methyl-2-hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptanoat: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77–7,74 (m, 2H), 7,28–7,23 (m, 2H), 7,20–7,15 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,99–6,94 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (bs, 1H), 3,52 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,92–1,86 (m, 2H), 1,52–1,33 (m, 4H), 1,41 (s, 3H); MS (FAB) m/e 421 (M+H) $^+$.

Schritt C (\pm)-2-Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0376] Natriumkugeln (0,13 g, 5,7 mmol) werden zu einer Lösung aus Hydroxylaminhydrochlorid (0,29 g, 4,2 mmol) in MeOH (4 ml) bei 0°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird erwärmen gelassen, bis das gesamte Natrium zur Reaktion gebracht wurde. Das Gemisch wird zu (\pm)-Methyl-2-hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptanoat (0,6 g, 1,4 mmol) gegeben und bei 23°C gerührt. Nach 12 Stunden werden zusätzliches Hydroxylaminhydrochlorid (0,15 g, 2,2 mmol) und Natrium (60 mg, 2,6 mmol) nacheinander unter Kühlen zugegeben. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch zwischen CH_2Cl_2 (100 ml) und gesättigter NH_4Cl -Lösung (50 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) zurückextrahiert. Die kombinierte organische Lage wird mit 0,5 N HCl (30 ml) und Lake (30 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und in vacuo konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt (40 bis 100 % CH_3CN in 0,1 % TFA/ H_2O , 30 Minuten), um Hydroxamsäure (\pm)-2-Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenyl-

heptansäurehydroxyamid als ein Gemisch aus Diastereomeren zu erhalten. Die Diastereomere werden durch präparative TLC (Siliciumdioxid, 4 % MeOH in CH_2Cl_2) mit Mehrfachelutionen getrennt: oberes Isomer, 2-Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (bs, 1H), 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,27–7,12 (m, 3H), 7,06–6,96 (m, 4H), 4,34 (bs, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,47–3,42 (m, 1H), 2,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,78–1,52 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,45–1,10 (m, 2H); MS (Ionenspray) m/e 422($\text{M}+\text{H}$) $^+$; unteres Isomer, 2-Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,50 (bs, 1H), 7,74 (bm, 2H), 7,28–7,12 (m, 3H), 7,07–7,03 (m, 4H), 5,0–4,4 (br, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,65–3,55 (bm, 1H), 2,48 (bt, 2H), 1,98–1,90 (bm, 2H), 1,55–1,18 (bm, 7H); MS (Ionenspray) m/e 422($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

49. Beispiel (\pm)-3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

(E)-Ethyl-2-methyl-7-phenyl-hept-2-enoat

[0377] Triethyl-2-phosphonopropionat (12 g, 50 mmol) und 5-Phenylpentanal (7 g, 43 mmol) werden in trockenem THF (100 ml) gelöst und auf 10°C gekühlt. Eine Lösung aus Natriummethoxid in Ethanol (23 ml, 21 %, 43 mmol) wird langsam über 20 Minuten zugegeben und das Reaktionsgemisch wird auf 23°C erwärmt. Nach 1-stündigem Rühren wird die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NH_4Cl -Lösung (30 ml), abgeschreckt. Das Reaktionsgemisch wird konzentriert, um das THF in vacuo zu entfernen, mit Petroleumether (400 ml) verdünnt und mit 1 N HCl (100 ml), H_2O (100 ml), NaHCO_3 (100 ml) und Lake (100 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Die Lösung wird in vacuo konzentriert und per Filtration durch einen Kieselgelstopfen mit 2 % Ether/Pet-ether als Elutionsmittel gereinigt, um (E)-Ethyl-2-methyl-7-phenyl-hept-2-enoat (8,9 g, 84 %) zu erhalten, das eine geringe Menge (10 %) Z-Isomer enthält: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,29–7,23 (m, 2H), 7,19–7,14 (m, 3H), 6,75 (dt, $J = 15,5, 1,5$ Hz, 1H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,70–1,59 (m, 2H), 1,54–1,42 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (FAB) m/e 247($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Schritt B (E)-2-Methyl-7-phenyl-hept-2-ensäure

[0378] Natriumhydroxid (1,4 g, 35 mmol) wird zu einer Lösung aus (E)-Ethyl-2-methyl-7-phenyl-hept-2-enoat (8,6 g, 35 mmol) in MeOH (40 ml) und Wasser (2 ml) bei 0°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang bei 23°C gerührt und dann 24 Stunden lang auf 50°C erwärmt. Nach dem Kühlen wird das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und zwischen 2N HCl (15 ml) und CH_2Cl_2 (60 ml) aufgeteilt. Die wässrige Lage wird mit CH_2Cl_2 (2×30 ml) zurückextrahiert und die organischen Lagen werden kombiniert und getrocknet (MgSO_4). Die Lösung wird in vacuo konzentriert und durch Elutionsgradientchromatographie (Siliciumdioxid, 20 bis 40 % Ether in Petroleumether) gereinigt, um (E)-2-Methyl-7-phenyl-hept-2-ensäure (4,9 g, 65 %) zu erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,30–7,23 (m, 2H), 7,20–7,14 (m, 3H), 6,90 (dt, $J = 15,4, 1,3$ Hz, 1H), 2,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,22 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,69–1,58 (m, 2H), 1,55–1,43 (m, 2H); MS (FAB) m/e 219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Schritt C (\pm)-3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäure

[0379] (E)-2-Methyl-7-phenyl-hept-2-ensäure (2,2 g, 10 mmol), 4-Methoxybenzothiol (2,8 g, 20 mmol) und Piperidin (0,1 ml, 1 mmol) werden kombiniert und 12 Stunden lang auf 85°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und durch Elutionsgradientchromatographie (Siliciumdioxid, 35 bis 100 % Ether in Petroleumether) gereinigt, um (\pm)-3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäure (0,9 g, 25 %) als ein 50/50-Gemisch aus Diastereomeren zu erhalten: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39–7,34 (m, 2H), 7,29–7,25 (m, 2H), 7,20–7,11 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 3,79 (s, 1,5H), 3,78 (s, 1,5H), 3,30–3,16 (m, 1H), 2,70–2,54 (m, 3H), 1,72–1,40 (m, 6H), 1,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H), 1,22 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H); MS (FAB) m/e 359($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Schritt D (\pm)-3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

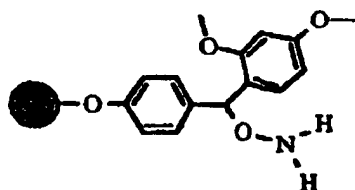
[0380] (\pm)-3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäure (0,38 g, 1,1 mmol) wird in CH_2Cl_2 (1 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus Oxalylchlorid in CH_2Cl_2 (0,7 ml, 1,4 mmol) wird tropfenweise zugegeben, das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird erwärmen gelassen und 3 Stunden lang bei 23°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in vacuo konzentriert und mit CHCl_3 azeotrop behandelt. Das resultierende Öl wird in CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt, und O-(Trimethylsilyl)hydroxylamin (0,4 ml, 3,4 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird auf 20°C erwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird dann zwischen CH_2Cl_2 (20 ml) und 1 N HCl (10 ml) aufgeteilt. Die organische Lage wird getrennt und mit Wasser (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und in vacuo konzentriert, um (\pm)-3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid (0,37 g, 90 %) zu erhalten, das ohne weitere Reinigung verwendet wird: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30–7,18 (m, 4H),

7,14–7,07 (m, 3H), 7,80–7,73 (m, 2H), 3,73 (s, 1,5H), 3,72 (s, 1,5H), 3,12–3,06 (m, 0,5H), 2,97–2,90 (m, 0,5H), 2,53 (m, 2H), 2,32–2,19 (m, 1H), 1,68–1,25 (m, 6H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H), 1,11 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H); MS (FAB) m/e 374 ($M+H$)⁺.

Schritt E (\pm)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid

[0381] Eine Lösung aus (\pm)-3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid (0,37 g, 1,1 mmol) in MeOH (10 ml) wird auf 0°C gekühlt und eine Lösung aus Oxon (1,2 g, 9 mmol) in Wasser (8 ml) wird 10 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Das Bad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird auf 20°C erwärmen gelassen und 16 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wird dann zwischen CH_2Cl_2 (70 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt. Die wässrige Lage wird zurückextrahiert (2×20 ml), die organischen Fraktionen werden kombiniert, mit Lake gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Die Lösung wird in vacuo konzentriert und durch Umkehrphasen-HPLC mit $CH_3CN/0,1\%$ TFA gereinigt, um (\pm)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid (0,35 g, 79%) zu erhalten; MS (FAB) m/e 406 ($M+H$)⁺. Die Diastereomere werden durch Umkehrphasen-HPLC mit MeOH/0,2% TFA getrennt, um das schneller eluierende Isomer 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid (15 mg) zu erhalten: 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,60 (s, 1H), 8,88 (bs, 1H), 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,24 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,16–7,12 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,34–3,27 (m, 1H), 2,65–2,58 (m, 1H), 2,40–2,31 (m, 2H), 1,62–1,05 (m, 6H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); und das langsamer eluierende Isomer 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid (60 mg): 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,57 (s, 1H), 8,75 (bs, 1H), 7,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,24 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,16–7,13 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,43–3,38 (m, 1H), 2,88–2,83 (m, 1H), 2,42–2,35 (m, 2H), 1,75–1,67 (m, 2H), 1,41–1,30 (m, 2H), 1,23–1,10 (m, 2H), 1,06 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

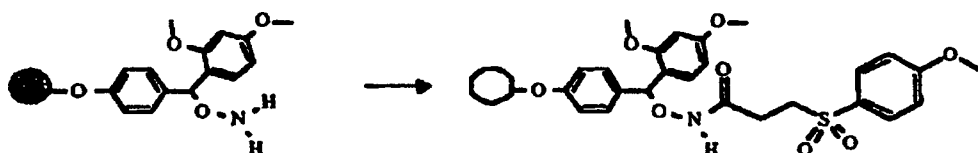
50. Beispiel 4-(2',4'-Dimethoxyphenyl-O-methylhydroxylamin)-phenoxyethylcopoly(styrol-1%divinylbenzol)harz (100–200 mesh)



[0382] Rink-Säureharz (1 g, 0,63 mmol) wird in DMF (10 ml) 15 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gequollen. N-Hydroxyphthalimid (514 mg, 3,15 mmol) wird zur Harzsuspension gegeben, gefolgt von Benzolsulfonsäure (19 mg, 0,13 mmol). Das Gemisch wird mit einem mechanischen Rührer gerührt und fünf Stunden lang auf 50°C erwärmt. Das Gemisch wird dann auf Umgebungstemperatur gekühlt und weitere 12 Stunden gerührt, woraufhin das Harz filtriert und gründlich mit DMF (5×25 ml), DMF:H₂O (70:30, 5×25 ml), THF (10×25 ml) und Diethylether (10×25 ml) gewaschen wird. Das Harz wird dann über Nacht unter hohem Vakuum bei 40°C getrocknet. Das IR-Spektrum von Harz II weist eine Carbonylabsorbanz bei 1733 cm^{-1} entsprechend dem Phthalimidocarbonyl-Abschnitt auf. Elementaranalyse zu N: gefunden 0,26; 0,28 berechn. Ladung = 0,18 mmol/g). In einem alternativen Verfahren wird Camphersulfonsäure anstelle von Benzolsulfonsäure verwendet (Carbonyl-Abschnitt bei 1734 cm^{-1}).

[0383] Das Harz wird zehn Minuten lang in 20 ml t-Butanol gequollen. Hydrazinhydrat (10 ml) wird zum Gemisch gegeben und das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden lang unter mechanischem Rühren auf 60°C erwärmt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur gekühlt. Das Harz wird filtriert und gründlich mit DMF (10×25 ml), THF (10×25 ml) und Diethylether (10×25 ml) gewaschen und dann unter hohem Vakuum über Nacht bei 40°C getrocknet. Das IR-Spektrum von Harz III weist den Verlust des Carbonyl-Abschnitt bei 1733 cm^{-1} auf, der im Ausgangsmaterial vorliegt. Elementaranalyse % N gefunden = 0,43; 0,42 (entsprechend einem Ladungsniveau von 0,3 mmol/g) (Camphersulfonsäure wird in der Synthese verwendet) % N gefunden = 0,57; 0,54 (entsprechend einer Ladung von 0,38 mmol/g).

51. Beispiel Kopplung von 3-(4-Methoxyphenylsulfonyl) propionsäure mit Harz III



[0384] Harz III (200 mg) wird in DMF (3 ml) gequollen. Zu dieser Suspension werden 3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)propionsäure (610 mg, 2,5 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDCI, 477 mg, 2,5 mmol) bei Umgebungstemperatur gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Umgebungstemperatur 12 Stunden lang mit einem Wirbelschüttler geschüttelt, woraufhin das Harz filtriert und gründlich mit DMF:H₂O (80:20, 5 × 5 ml), DMF (5 × 5 ml), THF (5 × 5 ml) und Diethylether (5 × 5 ml) gewaschen wird. Das Harz IV wird unter hohem Vakuum 12 Stunden lang bei 40°C getrocknet. Das IR-Spektrum weist eine Carbonylabsorbanz bei 1675 cm⁻¹ entsprechend dem gebundenen Hydroxamat auf.

52. Beispiel Spaltung der Hydroxamsäure vom Harz IV

[0385] Harz IV (200 mg) wird 10 Minuten lang in 3 ml Methylenchlorid gequollen. Trifluoressigsäure (TFA, 0,3 ml) wird bei Umgebungstemperatur tropfenweise zu dem Gemisch gegeben und das resultierende Gemisch wird 30 Minuten lang verwirbelt. Das Harz wird auf die Zugabe von TFA hin dunkelblau. Das Gemisch wird dann filtriert und mit zwei 5-ml-Portionen Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird durch Rotationsverdampfung verdampft, um 20 mg Rohprodukt zu erhalten. Eine LC/MS-Spur des rohen Reaktionsgemisches deutet an, dass es mehr als 75 Flächen-% des erwünschten Produkts enthält (3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)propionsäure liegt in 6 Flächen-% vor). ¹H NMR (MeOH-d₄) 2,45 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,15 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

53. Beispiel Synthese von 4-O-Methylhydroxylamin) phenoxyethylcopoly(styrol-1%-divinylbenzol)harz (100-200 mesh)

[0386] In einen 1-L-Mantelreaktor mit einem Bodenventil und Überkopfrührer (Ace-Katalog Nr. 8090) werden Wang-Harz (18,35 g, 20 meq) und wasserfreies Tetrahydrofuran (THF, 450 ml) gegeben. Dieses Gemisch wird etwa 15 Minuten lang vorsichtig gerührt, anschließend wird möglichst viel Lösungsmittel durch eine Röhre, die mit einer porösen Glasfritte ausgestattet ist, durch Vakuumansaugung entfernt. Frisches THF wird zugegeben, gefolgt von Triphenylphosphin (15,74 g, 60 mmol) und N-Hydroxyphthalimid (16,31 g, 100 mmol). Das resultierende Gemisch wird gerührt und auf -5 – 0°C gekühlt. Diisopropylazodicarboxylat (11,8 ml, 60 mmol) wird langsam zugegeben, um die Temperatur auf < 5°C zu halten. Nach Abschluss der Zugabe wird das gerührte Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Es wird möglichst viel Reaktionsbrühe durch Ansaugung durch die oben genannte Tauchröhre entfernt. Das Harz wird durch Einfüllen von N,N-Dimethylformamid (DMF, 200 ml) gewaschen, wobei das Gemisch 3–5 Minuten lang gerührt wird; anschließend wird möglichst viel Waschlösung durch Ansaugen entfernt. In ähnlicher Weise wird das Harz nacheinander mit einer zusätzlichen Portion DMF und Methanol-Portionen (zweimal), THF (zweimal) und Methanol (einmal) gewaschen. Eine Portion des Harzes kann zur Analyse entnommen werden: IR 1734 cm⁻¹ (C=O).

[0387] Zu dem in dem Reaktor verbleibenden Harz werden THF (400 ml) und 200 ml einer 40%igen wässrigen Lösung aus Methylamin (2,31 Mol) gegeben. Dieses Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang vorsichtig bei 40°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt (das Gemisch kann über Nacht auf dieser Temperatur gehalten werden). Möglichst viel Reaktionsbrühe wird durch Ansaugen entfernt, und das Harz wird mit der oben genannten Lösungsmittelfolge gewaschen. Nach der letzten Methanolwäsche wird zusätzliches Methanol zum Spülen des Harzes vom Boden des Reaktors und Isolieren durch Filtration verwendet. Das filtrierte Harz wird bei NMT 40°C unter Vakuum getrocknet. Ausbeute: 18–18,5 g Harz; Aminladung 1,02 meq/g (auf der Basis der potentiometrischen Titration einer THF-Suspension mit p-Toluolsulfonsäure); IR (Mikroskopie) 3316 cm⁻¹ (w, -NH₂). Analyse: gefunden C, 87,07 %; H, 7,77 %; N, 1,58 %; entspricht 1,13 Stickstoffatomen/g Harz.

Harzprüfung

[0388] Herstellung von 4-Nitrophenylethanhydroxamsäure. Eine 200-mg-Probe des getrockneten Harzes (ca. 0,2 mmol) wird in einen 5- oder 10-ml-Harzreaktor gegeben (ein Polypropylen-Spritzengehäuse mit einer Polypropylen-Fritte). Das Harz wird etwa 15 Minuten lang in trockenem DMF gequollen und anschließend werden 115 mg 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDCI, 0,6 mmol) zugegeben. Zu diesem Gemisch wird dann 4-Nitrophenylessigsäure (115 mg, 0,6 mmol) gegeben. Der Reaktor wird abgedeckt und das Gemisch wird langsam über Nacht gerührt (es wird eine Schaukelbettvorrichtung verwendet). Die Reaktionsbrühen werden durch Vakuumfiltration entfernt (der Harzreaktor wird durch einen kleinen Vakuumkolbenaadapter aus Gummi eingesetzt) und das Harz wird mit mehreren kleinen (2–3 ml) Portionen der folgenden Lösungsmittel gewaschen: DMF (4–5 Portionen), MeOH oder 50 % wssr. DMF (3–4 Portionen), THF (3–4 Portionen) und MeOH (2–3 Portionen). Das Harz (noch immer im Spritzenreaktor) wird mindestens 4 Stunden lang unter Vakuum bei NMT 40°C getrocknet.

[0389] Zu diesem getrockneten Harz werden 2 ml Dichlormethan (DCM) und dann 2 ml Trifluoressigsäure (TFA) gegeben. Ferner werden 20 ml Wasser zugegeben (man geht davon aus, dass es die „Anhydrid“-Bildung vom Hydroxamsäureprodukt reduziert). Das Gemisch wird etwa 1 Stunde lang reagieren gelassen, und die Reaktionsbrühen werden in eine tarierte Auffangvorrichtung abgelassen. Das Harz wird mit 1–2 1-ml-Portionen DCM und dann mit 1–2 1-ml-Portionen Toluol gewaschen. Die kombinierten Filtrate werden bei NMT 30°C auf etwa 2 ml konzentriert, 2 ml zusätzliches Toluol werden zugegeben, und die restliche Lösung wird unter Vakuum zur Trockne konzentriert (Rotationsverdampfer und anschließend Vakuumofen bei NMT 30°C; es ist zu bemerken, dass eine Erwärmung in Anwesenheit von TFA die Bildung der „Anhydrid“-Unreinheit unterstützt). Der Rest wird gewogen und hinsichtlich der Reinheit in Gew.-% analysiert (HPLC unter Verwendung der Carbon-säure als Responsefaktorstandard). Typische Ergebnisse für 4-Nitrophenylethanhydroxaminsäure: 29–30 mg Feststoffe bei 60–70 Gew.-% Reinheit, 90–97 A % Reinheit (261 nm): $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8,13 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,85 (bs, OH, NH), 3,55 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 169,4, 144,3, 131,3, 124,6, 40,2. Dies reflektiert eine chemische Load/Clip-Ausbeute von 50–55 % von Harz bei 1 meq/g.

54. Beispiel Wang-Harz-Synthesen

Schritt A

[0390] Wang-Harz (20 g, 15 mmol) wird in 300 ml wasserfreiem DMF 15 Minuten lang gequollen. Anschließend wird eine Lösung aus Diethylphosphonoessigsäure (8,83 g, 45 mmol) in 50 ml DMF und dann Pyridin (7,12 g, 90 mmol) und 2,6-Dichlorbenzoylchlorid (9,4 g, 45 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wird filtriert und nacheinander mit DMF (3x), H_2O (3x), DMF (3x), THF (10x) und Et_2O (10x) gewaschen und dann in vacuo bei 40°C 20 Stunden lang getrocknet. IR (Mikro) u c=O 1738 cm^{-1}

Schritt B

[0391] Das gefüllte Harz aus Schritt A (1 g, 0,75 mmol) wird in wasserfreiem THF (10 ml) 15 Minuten lang gequollen, woraufhin eine 0,5 M Lösung aus Kaliumbis(trimethylsilyl) amid in Toluol (4 ml) bei 0°C zugegeben wird. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 30 Minuten lang geschüttelt. Das Lösungsmittel wird dann zur Oberseite des Harzes ablaufen gelassen, woraufhin wasserfreies Cyclohexan (10 ml) und Isovaleraldehyd (0,17 g, 2 mmol) zugegeben werden. Das Gemisch wird etwa 72 Stunden lang geschüttelt und wie in Schritt A beschrieben aufgearbeitet. IR (Mikro) u c=O 1718 cm^{-1}

Schritt C

[0392] Zu einer Lösung aus 3,4-Dimethoxybenzothiol (11,9 g, 70 mmol) in wasserfreiem THF (54, 4 ml) wird bei 0°C eine 2, 5 M Lösung aus n-Butyllithium (5, 6 ml; 14 mmol) gegeben, und die Lösung wird 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt.

[0393] Das Harz aus Schritt B (0,25 g, 0,19 mmol) wird in wasserfreiem THF (2,5 ml) 15 Minuten lang gequollen, und 4 ml der oben hergestellten 1 N Thiol/Thiolat-Stammlösung werden zugegeben. Das Gemisch wird etwa 100 Stunden lang geschüttelt und wie in Schritt A beschrieben aufgearbeitet. IR (Mikro) u c=O 1732 cm^{-1}

Schritt D

[0394] Das Harz aus Schritt 3 (0,25 g, 0,19 mmol) wird in 1,4-Dioxan (5 ml) 15 Minuten lang gequollen und eine Lösung aus m-Chlorperoxybenzoesäure (0,44 g, 2,5 mmol) in 2 ml 1,4-Dioxan wird zugegeben. Das Gemisch wird 16 Stunden lang geschüttelt und wie in Schritt A beschrieben aufgearbeitet.

Schritt E

[0395] Das Harz aus Schritt D (0,25 g, 0,19 mmol) wird mit 1:1 Dichlormethan/Trifluoressigsäure (3 ml) 1–2 Stunden lang behandelt. Das Harz wird filtriert und mit Dichlormethan (2 × 1 ml) gewaschen. Die kombinierten Filtrate werden in vacuo konzentriert, um 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-5-methylhexansäure (9,8 mg) zu erzeugen.

[0396] ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 1,4 (m, 1H), 1,6–1,8 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H), 2,9 (dd,

¹H), 3,65 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,0 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,5 (d, 1H).
MS (APCI; Schleife) m/z 348 (M+NH₄)⁺, 331(M+H)⁺.

Schritt F

[0397] Das hydroxylamingebundene Wang-Harz (50 mg, 0,037 mmol) wird 15 Minuten lang in wasserfreiem DMF (1 ml) gequollen, woraufhin 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (30 mg, 0,16 mmol) und eine Lösung der Carbonsäure aus Schritt E in 1 ml wasserfreiem DMF zugegeben werden. Das Gemisch wird 20 Stunden lang geschüttelt und wie in Schritt A beschrieben aufgearbeitet.

Schritt G

[0398] Das Harz aus Schritt F wird mit 1:1 Dichlormethan/Trifluoressigsäure (2 ml) 1,5 Stunden lang behandelt. Das Harz wird filtriert und mit Dichlormethan (2 × 1 ml) gewaschen. Die kombinierten Filtrate werden in vacuo konzentriert, um 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-5-methylhexansäurehydroxyamid (9,8 mg) zu erhalten. MS (H-isp; LCMS) m/z 363 (M+NH₄)⁺, 346(M+H)⁺.

[0399] Die folgenden Hydroxamverbindungen werden mit geeigneten Ausgangsmaterialien gemäß den Schritten dieses Beispiels synthetisiert:

5-(4-(Butoxyphenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-pentansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 466(M+H)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)hexansäurehydroxyamid. MS (H-isp; LCMS) m/z 322(M+H)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-4-methylpentansäurehydroxyamid. MS (H-isp; LCMS) m/z 332 (M+H)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-5-methylhexansäurehydroxyamid. MS (H-isp; LCMS) m/z 346 (M+H)⁺

3-(3-Benzyloxyphenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-N-hydroxypropionamid. MS (H-isp; LCMS) m/z 472(M+H)⁺

3-(2-Benzyloxyphenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-N-hydroxypropionamid. MS (APCI; LCMS) m/z 472(M+H)⁺

3-(3-Benzyloxy-4-methoxyphenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-N-hydroxypropionamid. MS (APCI; LCMS) m/z 502(M+H)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-N-hydroxy-3-(3-phenyloxyphenyl)propionamid. MS (APCI; LCMS) m/z 458 (M+H)⁺

3-(3-(4-Chlorphenoxy)phenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-N-hydroxypropionamid. MS H-isp; LCMS) m/z 492(M+H)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-N-hydroxy-3-(3-(4-methoxy-phenoxy)phenyl)propionamid. MS (H-isp; LCMS) m/z 488(M+H)⁺

2-[Biphenyl-4-yl(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)methyl]-4-methylpentansäurehydroxyamid über 2-[Biphenyl-4-yl(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-methyl]-4-methylpentansäure (16 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,9–1,1 (2xd, 6H), 1,6 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (d, 1H), 6,6–7,5 (Serien m, 12H). MS (APCI; LCMS) m/z 500 (M+NH₄)⁺, 483(M+H)⁺ bringt 2-[Biphenyl-4-yl(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)methyl]-4-methylpentansäurehydroxyamid (4,9 mg) hervor. MS (APCI; LCMS) m/z 515 (M+NH₄)⁺, 498(M+H)⁺

2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-(4-phenoxyphenyl)methyl]-N-hydroxy-4-(2-methoxyethoxy)butyramid. MS (APCI; LCMS) m/z 560(M+H)⁺

2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-(4-phenoxyphenyl)methyl]-N-hydroxybutyramid. MS (APCI; LCMS) m/z 486 (M+H)⁺

4-Benzolsulfonyl-2-[biphenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)methyl]-N-hydroxybutyramid. MS (isp; Schleife) m/z 610(M+H)⁺

2-[Biphenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)methyl]-N-hydroxy-4-phenylbutyramid. MS (APCI; LCMS) m/z 546(M+H)⁺

2-[Biphenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)methyl]-N-hydroxy-4-(2-methoxyethoxy)-butyramid. MS (isp; Schleife) m/z 544 (M+H)⁺

2-[Biphenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)methyl]-N-hydroxybutyramid. MS (APCI; LCMS) m/z 470(M+H)⁺

2-[Biphenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)methyl]-4-methylpentansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 498 (M+H)⁺

2-[Biphenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)methyl]-N-hydroxy-3-methylbutyramid. MS (APCI; LCMS) m/z 484(M+H)⁺

2-[Biphenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)methyl]-7-phenylheptansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 588 (M+H)⁺

2-[Biphenyl-4-yl]-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)methyl]-5-phenylpentansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 560 (M+H)⁺
 2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-(4-phenoxyphenyl) methyl]-N-hydroxy-3-methylbutyramid. MS (APCI; LCMS) m/z 500(M+H)⁺
 2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-(4-phenoxyphenyl) methyl]-7-phenylheptansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 604(M+H)⁺
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-ethylhexansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 360 (M+H)⁺. Modifiziertes Verfahren für Schritt C. Reaktionstemperatur = 60°C, Reaktionszeit = 2 × 20 Stunden.
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-(3-phenylpropyl) hexansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 450(M+H)⁺. Modifiziertes Verfahren für Schritt C. Reaktionstemperatur = 60°C, Reaktionszeit = 2 × 20 Stunden.
 2-[(3-Benzyloxyphenyl)-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl) methyl]-5-phenylpentansäurehydroxyamid. MS (APCI; Schleife) m/z 590(M+H)⁺. Modifiziertes Verfahren für Schritt C. Reaktionstemperatur = 60°C, Reaktionszeit = 2 × 20 Stunden.

55. Beispiel Rink-Harzsynthesen

Schritt A

[0400] Das hydroxylamingebundene Rink-Harz (0,1 g, 0,031 mmol) wird in wasserfreiem DMF (1 ml) 15 Minuten lang gequollen, woraufhin 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (30 mg, 0,16 mmol) und eine Lösung der angemessenen Carbonsäure aus dem 54. Beispiel, Schritte A–E, in 1 ml wasserfreiem DMF zugegeben werden. Das Gemisch wird 20 Stunden lang geschüttelt und wie im 54. Beispiel, Schritt A, beschrieben aufgearbeitet.

Schritt B

[0401] Das Harz aus Schritt A (0,1 g, 0,031 mmol) wird mit 9:1 Dichlormethan/Trifluoressigsäure (2 ml) 1 Stunde lang behandelt. Das Harz wird filtriert und mit Dichlormethan (2 × 1 ml) gewaschen. Die kombinierten Filtrate werden in vacuo konzentriert, um die folgenden Hydroxamsäuren zu erhalten:

N-[2-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-3-hydroxycarbamoylpropyl]-N-methylbenzamid. MS (APCI; Schleife) m/z 437(M+H)⁺
 N-[2-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-3-hydroxycarbamoylbutyl]-N-methylbenzamid. MS (APCI; Schleife) m/z 451(M+H)⁺
 Methylphenylcarbamidsäure-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-4-hydroxycarbamoylbutylester. MS (APCI; Schleife) m/z 452 (M+H)⁺-15
 [3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-4-hydroxycarbamoylbutyl]methylcarbamidsäurebenzylester. MS (APCI; Schleife) m/z 481(M+H)⁺
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)hexandisäure-1hydroxyamid-6-(methylphenylamid). MS (APCI; Schleife) m/z 451(M+H)⁺
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)heptandisäure-1hydroxyamid-7-(methylphenylamid). MS (APCI; Schleife) m/z 465(M+H)⁺
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-6-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)hexansäurehydroxyamid. MS (APCI; Schleife) m/z 477(M+H)⁺
 7-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-7-oxoheptansäurehydroxyamid. MS (APCI; Schleife) m/z 491(M+H)⁺
 7-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)-6-oxohexansäurehydroxyamid. MS (APCI; Schleife) m/z 477(M+H)⁺
 7-Benzo(1,3)dioxol-5-yl-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)heptansäurehydroxyamid. MS (APCI; Schleife) m/z 466(M+H)⁺
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-3-(thien-3-yl)-Nhydroxypropionamid. MS (APCI; Schleife) m/z 372(M+H)⁺
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-5-phenylpentansäurehydroxyamid. MS (APCI; Schleife) m/z 394(M+H)⁺
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-5-(3-phenoxyphenyl)pentansäurehydroxyamid. MS (APCI; Schleife) m/z 486(M+H)⁺
 5-(4-Benzyloxyphenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl) pentansäurehydroxyamid. MS (APCI; Schleife) m/z 500(M+H)⁺

56. Beispiel Zusätzliche Harzsynthesen

Schritt A

[0402] Wang-Harz (2 g, 1,5 mmol) wird in 20 ml wasserfreiem DMF 15 Minuten lang gequollen. Anschließend werden eine Lösung der Phosphonoessigsäure in DMF (1,13 g, 4,5 mmol) und dann Pyridin (0,71 g, 9 mmol) und 2,6-Dichlorbenzoylchlorid (0,94 g, 4,5 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wird filtriert und nacheinander mit DMF (3x), H₂O (3x), DMF (3x), THF (10x) und Et₂O (10x) gewaschen und dann in vacuo 20 Stunden lang bei 40°C getrocknet.
IR (Mikro) u c=O 1730 cm⁻¹

Schritt B

[0403] Das gefüllte Harz aus Schritt A (0,5 g, 0,375 mmol) wird in wasserfreiem THF (5 ml) 15 Minuten lang gequollen, woraufhin eine 0,5 M Lösung aus Kaliumbis(trimethylsilyl)amid in Toluol (2 ml) bei 0°C zugegeben wird. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 30 Minuten lang geschüttelt. Das Lösungsmittel wird zur Oberseite des Harzes ablaufen gelassen, woraufhin wasserfreies Cyclohexan (10 ml) und Aldehyd (0,25 g, 1 mmol) zugegeben werden. Das Gemisch wird etwa 72 Stunden lang geschüttelt und wie in Schritt A beschrieben aufgearbeitet.
IR (Mikro) u c=O 1704 cm⁻¹

Schritt C

[0404] Zu einer Lösung aus 3,4-Dimethoxybenzothiol (11,9 g, 70 mmol) in wasserfreiem THF (54,4 ml) wird bei 0°C eine 2,5 M Lösung aus n-Butyllithium (5,6 ml, 14 mmol) gegeben, und die Lösung wird 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt.

[0405] Das Harz aus Schritt 2 (0,2 g, 0,15 mmol) wird in wasserfreiem THF (2,5 ml) 15 Minuten lang gequollen, und 4 ml der oben hergestellten 1 N Thiol/Thiolat-Stammlösung werden zugegeben. Das Gemisch wird etwa 100 Stunden lang geschüttelt und wie im Schritt 1 beschrieben aufgearbeitet. Die Thiolzugabe ist gemäß IR-Spektren (u c=O 1703 cm⁻¹) nicht abgeschlossen. Die Reaktion wird durch zweimaliges Wiederholen des obigen Verfahrens zum Abschluss gebracht.
IR (Mikro) u c=O 1731 cm⁻¹

Schritt D

[0406] Das Harz aus Schritt C (0,2 g, 0,15 mmol) wird in Dioxan (5 ml) 15 Minuten lang gequollen, und eine Lösung aus m-Chlorperoxybenzoesäure (0,44 g, 2,5 mmol) in 2 ml Dioxan wird zugegeben. Das Gemisch wird 16 Stunden lang geschüttelt und wie in Schritt 1 beschrieben aufgearbeitet.

Schritt E

[0407] Das Harz aus Schritt D (0,2 g, 0,15 mmol) wird mit 1:1 Dichlormethan/Trifluoressigsäure (3 ml) 1–2 Stunden lang behandelt. Das Harz wird filtriert und mit Dichlormethan (2 × 1 ml) gewaschen. Die kombinierten Filtrate werden in vacuo konzentriert, um 2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxyphenyl)]methyl]-4-methylpentansäure (40 mg) zu erzeugen.

[0408] ¹H(300 MHz, CDCl₃) δ 0,7–1,1 (2xd, 6H), 1,55 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,18 (d, 1H), 4,9 (s, 2H), 6,6–7,4 (Serien von m, 11H).

[0409] MS (H-isp; Schleife) m/z 548 (M+NH₄)⁺, 531(M+H)⁺.

Schritt F

[0410] Das hydroxylamingebundene Wang-Harz (0,1 g, 0,031 mmol) wird 15 Minuten lang in wasserfreiem DMF (1 ml) gequollen, woraufhin 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (20 mg, 0,1 mmol) und eine Lösung der Carbonsäure aus Schritt 5 in 1 ml wasserfreiem DMF zugegeben werden. Das Gemisch wird 20 Stunden lang geschüttelt und wie in Schritt A beschrieben aufgearbeitet.

Schritt G

[0411] Das Harz aus Schritt F (0,1 g, 0,031 mmol) wird mit 9:1 Dichlormethan/Trifluoressigsäure (2 ml) 1 Stunde lang behandelt. Das Harz wird filtriert und mit Dichlormethan (2 × 1 ml) gewaschen. Die kombinierten Filtrate werden in vacuo konzentriert, um 2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]methyl]-4-methylpentansäurehydroxyamid (2,3 mg) zu erhalten. MS (H-isp; LCMS) m/z 546(M+H)⁺.

[0412] Die folgenden Hydroxamverbindungen werden mit geeigneten Ausgangsmaterialien gemäß den Schritten dieses Beispiels synthetisiert:

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(4-phenylbutyl)heptansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 554(M+H)⁺

2-[1-(3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-5-phenylpentyl)-N-1-hydroxy-N-4-methyl-N-4-phenylsuccinamid. MS (APCI; LCMS) m/z 568 (M)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(3-phenylpropyl)heptansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 540(M+H)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-isopropyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 464 (M+H)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-isobutyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 478 (M+H)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-propylheptansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 464 (M+H)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(4-phenylbutyl)heptansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 450(M+H)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-7-phenylheptansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 524(M+H)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-benzolsulfonyl-ethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 590(M+H)⁺

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(5-phenylpentyl)heptansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 568(M+H)⁺

4-Benzolsulfonyl-2-[(3,4-dimethoxybenzolsulfonyl)[4-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]methyl]-N-hydroxybutyramid. MS (APCI; LCMS) m/z 658(M+H)⁺

2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]methyl]-N-hydroxy-4-phenylbutyramid. MS (APCI; LCMS) m/z 594(M+H)⁺

2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]methyl]-N-hydroxy-4-(2-methoxyethoxy)butyramid. MS (APCI; LCMS) m/z 592(M+H)⁺

2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]methyl]-N-hydroxybutyramid. MS (APCI; LCMS) m/z 518(M+H)⁺

2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]methyl]-pentansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 532(M+H)⁺

2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]methyl]-4-methylpentansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 546 (M+H)⁺

2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]methyl]-N-hydroxy-3-methylbutyramid. MS (APCI; LCMS) m/z 532(M+H)⁺

2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]methyl]-7-phenylheptansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 636 (M+H)⁺

2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]methyl]-5-phenylpentansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 608 (M+H)⁺

2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]methyl]-N-1-hydroxy-N-4-methyl-N-4-phenylsuccinimid. MS (APCI; LCMS) m/z 637(M+H)⁺

2-[(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]methyl]-6-phenylhexansäurehydroxyamid. MS (APCI; LCMS) m/z 622 (M+H)⁺

57. Beispiel Zusätzliche Harzsynthesen

Schritt A

[0413] Wang-Harz (20 g, 15 mmol) wird in 300 ml wasserfreiem DMF 15 Minuten lang gequollen. Anschließend wird eine Lösung aus Diethylphosphonoessigsäure (8,83 g, 45 mmol) in 50 ml DMF und dann Pyridin (7,12 g, 90 mmol) und 2,6-Dichlorbenzoylchlorid (9,4 g, 45 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wird filtriert und nacheinander mit DMF (3x), H₂O (3x), DMF (3x),

THF (10x) und Et₂O (10x) gewaschen und dann in vacuo bei 40°C 20 Stunden lang getrocknet.
IR (Mikro) u c=O 1738 cm⁻¹

Schritt B

[0414] Das gefüllte Harz aus Schritt A (1 g, 0,63 mmol) wird in wasserfreiem THF (10 ml) 15 Minuten lang gequollen, woraufhin eine 1 M Lösung aus Lithium-bis(trimethylsilyl)amid in THF (1,6 ml, 1,57 Äquiv.) bei 0°C zugegeben wird. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 30 Minuten lang geschüttelt. Das Lösungsmittel wird dann zur Oberseite des Harzes ablaufen gelassen, woraufhin wasserfreies Cyclohexan (10 ml) und 4-Ethoxybenzaldehyd (0,5 g, 3,3 mmol) zugegeben werden. Das Gemisch wird etwa 72 Stunden lang geschüttelt. Das Harz wird dann filtriert und nacheinander mit DMF (3x), H₂O (3x), DMF (3x), THF (10x) und Et₂O (10x) gewaschen und anschließend 20 Stunden lang bei 40°C in vacuo getrocknet.
IR (Mikro) u c=O 1709 cm⁻¹

Schritt C

[0415] Zu einer Lösung aus 4-Methoxybenzothiol (0,6 g, 5 mmol) in wasserfreiem THF (1 ml) wird bei 0°C n-Butyllithium (2,5 M in Hexanen; 0,02 ml; 0,05 mmol) gegeben, und die Lösung wird 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz aus Schritt 2 (1 g, 0,63 mmol), das in einer Polypropylenpeptid-Synthesepatrone enthalten ist, wird in wasserfreiem THF (10 ml) 15 Minuten lang gequollen. Die oben hergestellte 1 N Thiol/Thiolat-Stammlösung wird zugegeben. Das Gemisch wird etwa 100 Stunden lang geschüttelt. Das Harz wird dann filtriert und nacheinander mit DMF (3x), H₂O (3x), DMF (3x), THF (10x) und Et₂O (10x) gewaschen und anschließend 20 Stunden lang bei 40°C in vacuo getrocknet.
IR (Mikro) u c=O 1734 cm⁻¹

Schritt D

[0416] Das Harz aus Schritt C (1 g, 0,63 mmol) wird in 1,4-Dioxan (5 ml) 15 Minuten lang gequollen und eine Lösung aus m-Chlorperoxybenzoesäure (0,863 g, 5 mmol) in 2 ml 1,4-Dioxan wird zugegeben. Das Gemisch wird 16 Stunden lang geschüttelt. Das Harz wird dann filtriert und nacheinander mit DMF (3x), H₂O (3x), DMF (3x), THF (10x) und Et₂O (10x) gewaschen und anschließend 20 Stunden lang bei 40°C in vacuo getrocknet.

Schritt E

[0417] Das Harz aus Schritt D (1 g, 0,63 mmol) wird mit 1:1 Dichlormethan/Trifluoressigsäure (8 ml) 1–2 Stunden lang behandelt. Das Harz wird filtriert und mit Dichlormethan (2 × 1 ml) gewaschen. Die kombinierten Filtrate werden in vacuo konzentriert, um 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-ethoxyphenyl)propionsäure (84 mg, 34 %) zu erzeugen.

[0418] ¹H(300 MHz, CDCl₃-d₃) δ 1,42 (t, J = 9,0 Hz, 3H), 3,08 (dd, J = 10,8 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 7,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,02 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 4,54 (dd, J = 7,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 7,52 (bs, 1H).

[0419] MS (H-isp; LCMS); m/z = 387 [M+Na]⁺, 382 [M+NH₄]⁺, 365 [M+H]⁺.

Schritt F

[0420] Das hydroxylamingebundene Rink-Harz (200 mg, 0,04 mmol) wird 15 Minuten lang in wasserfreiem DMF (1 ml) gequollen, woraufhin 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (38 mg, 0,2 mmol) und eine Lösung der Carbonsäure aus Schritt 5 (84 mg, 0,2 mmol) in 1 ml wasserfreiem DMF zugegeben werden. Das Gemisch wird 20 Stunden lang geschüttelt. Das Harz wird dann filtriert und nacheinander mit DMF (3x), H₂O (3x), DMF (3x), THF (10x) und Et₂O (10x) gewaschen und anschließend 20 Stunden lang bei 40°C in vacuo getrocknet.

Schritt G

[0421] Das Harz aus Schritt F (200 mg, 0,04 mmol) wird mit 1:1 Dichlormethan/Trifluoressigsäure (3 ml) 30 Minuten lang behandelt. Das Harz wird filtriert und mit Dichlormethan (2 × 1 ml) gewaschen. Die kombinierten Filtrate werden in vacuo konzentriert, um 3-(4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-3-(4-ethoxyphenyl)propionsäurehydroxyamid (9,6 mg) zu erhalten. MS (H-isp; LCMS); m/z = 402 [M+Na]⁺, 380 [M+H]⁺.

[0422] Die folgenden Hydroxamverbindungen werden mit geeigneten Ausgangsmaterialien gemäß den Schritten dieses Beispiels synthetisiert:

[0423] 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-(4-biphenyl)propionsäurehydroxyamid MS (H-isp; LCMS); $m/z = 412$ $[M+H]^+$.

A % = 89 % bei 220 nm

3. Beispiel

[0424] 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-(4-phenoxyphenyl)propionsäurehydroxyamid MS (H-isp; LCMS); $m/z = 428$ $[M+H]^+$.

A % = 75 % bei 220 nm

4. Beispiel

[0425] 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-(4-benzyloxyphenyl)propionsäurehydroxyamid MS (H-isp; LCMS); $m/z = 442$ $[M+H]^+$.

A % = 60 % bei 220 nm

6. Beispiel

[0426] 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-(4-fluorbenzyloxyphenyl)propionsäurehydroxyamid MS (H-isp; LCMS); $m/z = 460$ $[M+H]^+$.

A % = 68 % bei 220 nm

7. Beispiel

[0427] 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-(4-(3-trifluormethylphenoxy)-phenyl)propionsäurehydroxyamid MS (H-isp; LCMS); $m/z = 496$ $[M+H]^+$.

A % = 74 % bei 220 nm

[0428] Die Verbindungen der Formel I haben eine nützliche pharmakologische Wirkung und werden daher in pharmazeutischen Zusammensetzungen aufgenommen und zur Behandlung von Patienten mit bestimmten medizinischen Störungen verwendet.

[0429] Insbesondere sind erfindungsgemäße Verbindungen Inhibitoren zyklischer AMP-Phosphodiesterase, vor allem Inhibitoren zyklischer AMP-Phosphodiesterase des Typs IV. Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen der Formel I und Zusammensetzungen bereit, die Verbindungen der Formel I enthalten, die in einem Verfahren zur Behandlung eines Patienten von Nutzen sind, der unter Zuständen leidet oder diesen ausgesetzt ist, die durch die Verabreichung eines Inhibitors zyklischer AMP-Phosphodiesterase, vor allem zyklischer AMP-Phosphodiesterase des Typs IV, gelindert oder verhindert werden können. Erfindungsgemäße Verbindungen sind zum Beispiel als Bronchodilatoren und Asthmaprophylaktika und als Mittel zur Hemmung einer Eosinophilenakkumulation und der Funktion von Eosinophilen nützlich, z.B. zur Behandlung entzündlicher Atemwegserkrankungen, insbesondere reversibler Luftwegverschluss oder Asthma, und zur Behandlung anderer Erkrankungen und Leiden, die gekennzeichnet sind durch eine Ätiologie, die eine morbide Eosinophilenakkumulation einschließt, oder diese aufweisen. Als weitere Beispiele für Leiden, die durch die Verabreichung von Inhibitoren zyklischer AMP-Phosphodiesterase, wie die Verbindungen der Formel I, gelindert oder verhindert werden können, sind die Folgenden zu nennen: Entzündungskrankungen, wie Atopik-Dermatitis, Urtikaria, allergische Rhinitis, Psoriasis, Rheumathritis, Colitis ulcerosa, Crohnsche Krankheit, Schocklunge und Diabetes insipidus, andere proliferative Hautkrankheiten wie Keratose und verschiedene Dermatitisstypen, Leiden im Zusammenhang mit Hirnstoffwechselhemmung, wie Zerebralsenilität, Multiinfarktdemenz, senile Demenz (Alzheimersche Krankheit) und Gedächtnisverminderung in Verbindung mit der Parkinsonschen Krankheit, und Leiden, die durch eine neuroprotektive Wirkung gelindert werden, wie Herzstillstand, Schlaganfall und intermittierendes Hinken.

[0430] Darüber hinaus sind erfindungsgemäße Verbindungen auch Inhibitoren des Tumornekrosefaktors, insbesondere TNF- α . Folglich stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I und Zusammensetzungen bereit, die Verbindungen der Formel I enthalten, die in einem Verfahren zur Behandlung eines Patienten von Nutzen sind, der unter Zuständen leidet oder diesen ausgesetzt ist, die durch die Verabreichung eines Inhibitors von TNF- α gelindert oder verhindert werden können. Erfindungsgemäße Verbindungen sind zum Bei-

spiel bei entzündlichen, infektiösen, immunologischen oder malignen Krankheiten von Nutzen. Erfindungsgemäße Verbindungen sind zum Beispiel zur Behandlung von Gelenkentzündungen, einschließlich Arthritis, Rheumatoidarthritis und anderer arthritischer Leiden wie Rheumatoidspendylitis und Osteoarthritis, von Nutzen. Ferner sind die Verbindungen hilfreich in der Behandlung von: der Crohnschen Krankheit, hämodynamischem Schock, Psoriasis, Herzversagen, fibrotischer Erkrankung, multipler Sklerose, Strahlenschädigungen, Toxizität nach der Verabreichung von immunsuppressiven monoklonalen Antikörpern wie OKT3 oder CAM-PATH-1 und hypertoxischer Alveolenverletzung, Sepsissyndrom, septischem Schock, gramnegativer Sepsis, toxischem Schocksyndrom, akutem Atemnotsyndrom, Asthma und anderen chronischen Lungenerkrankungen, Knochenresorptionserkrankungen, Reperfusionverletzungen, Transplantat-gegen Empfänger-Reaktion, Allograftabstoßung und Lepra. Ferner sind die Verbindungen in der Behandlung von Infektionen, wie virale Infektionen und parasitische Infektionen, von Nutzen, wie zum Beispiel Malaria, Hirnmalaria, mykobakterielle Infektionen, Meningitis, Fieber und Myalgie infolge von Infektionen, HIV, AIDS, Kachexie, wie z.B. Kachexie infolge von AIDS oder Krebs.

[0431] Eine weitere Gruppe von Leiden, die mit den Verbindungen der Formel I behandelt werden können, umfassen Erkrankungen und Störungen des Zentralnervensystems wie Hirntrauma, Ischämie, Huntingtonsche Chorea und tardive Dyskinesie.

[0432] Zu weiteren Krankheitszuständen, die mit den Verbindungen der Formel I behandelt werden können, gehören die Crohnsche Krankheit, Colitis ulcerosa, Pyresis, systemischer Lupus erythematodes, multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ I, Psoriasis, Bechet's Syndrom, anaphylaktoide Purpura-Nephritis, chronische Glomerulonephritis, entzündliche Darmerkrankung und Leukämie.

[0433] Eine spezielle Ausgestaltung erfindungsgemäßer therapeutischer Verfahren ist die Behandlung von Asthma. Eine weitere spezielle Ausgestaltung erfindungsgemäßer therapeutischer Verfahren ist die Behandlung von Gelenkentzündungen.

[0434] Darüber hinaus sind erfindungsgemäße Verbindungen Inhibitoren von Matrixmetalloproteinasen (MMP), insbesondere Kollagenase, Stromelysin und Gelatinase, oder wie von Schwartz MA, Van Wart HE, Prog. Med. Chem., 29, 271–334 (1992) beschrieben. Folglich stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I und Zusammensetzungen bereit, die Verbindungen der Formel I enthalten, die in einem Verfahren zur Behandlung eines Patienten von Nutzen sind, der unter Zuständen leidet oder diesen ausgesetzt ist, die durch die Verabreichung eines MMP-Inhibitors gelindert oder verhindert werden können. Die Behandlung oder Prophylaxe pathologischer Zustände wie Bindegewebszerfall, wie zum Beispiel Rheumatoidarthritis, Osteoarthritis, Osteopenie wie Osteoporose, Periodontitis, Gingivitis, Hornhaut-, Epidermis- oder Magenulzeration und Tumormetastase, Invasion und Wachstum, kann durch einen MMP-Inhibitor vermittelt werden. MMP-Inhibitoren hemmen außerdem die Produktion von TNF und sind folglich in der Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen hilfreich, die die Produktion oder Wirkung von TNF hemmen, wie zum Beispiel in der Behandlung oder Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit nachteiligen Mengen von TNF zusammenhängen, wie oben beschrieben wurde.

[0435] Da eine übermäßige TNF-Produktion bei verschiedenen Krankheiten oder Zuständen festgestellt wurde, die auch durch MMP-vermittelten Gewebszerfall gekennzeichnet sind, können Verbindungen, die sowohl MMP als auch die TNF-Produktion hemmen, in der Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten oder Zuständen, an denen beide Mechanismen beteiligt sind, besonders von Vorteil sein.

[0436] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung eines menschlichen oder tierischen Patienten bereitgestellt, der an Zuständen leidet oder diesen ausgesetzt ist, die durch die Verabreichung eines Inhibitors zyklischer AMP-Phosphodiesterase, insbesondere zyklische AMP-Phosphodiesterase des Typs IV, oder von TNF, insbesondere TNF- α , oder einer MMP, gelindert oder verhindert werden können, wie zum Beispiel die zuvor beschriebenen Zustände, das die Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindung der Formel I oder einer Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I enthält, an einen Patienten umfasst. Unter „wirksame Menge“ ist eine Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zu verstehen, die wirksam zyklische AMP-Phosphodiesterase und/oder TNF hemmt und somit den gewünschten therapeutischen Effekt erzielt.

[0437] Der hierin verwendete Begriff Behandlung ist so zu verstehen, dass er sowohl eine prophylaktische Therapie als auch die Behandlung festgestellter Leiden beinhaltet.

[0438] Die vorliegende Erfindung umfasst innerhalb ihres Umfangs außerdem pharmazeutische Zusammen-

setzungen, die eine pharmazeutisch akzeptable Menge von wenigstens einer der Verbindungen der Formel I zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Bindemittel beinhalten.

[0439] In der Praxis können Verbindungen oder Zusammensetzungen für eine Behandlung gemäß der vorliegenden Erfindung durch jedes geeignete Mittel verabreicht werden, wie zum Beispiel durch Inhalation, topische, parenterale, rektale oder orale Verabreichung, wobei die orale Verabreichung bevorzugt wird.

[0440] Die Verbindungen der Formel I können in Formen dargeboten werden, die eine Verabreichung über den geeignetsten Weg zulassen, und die Erfindung betrifft außerdem pharmazeutische Zusammensetzungen, die wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten, die zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin geeignet sind. Diese Zusammensetzungen können im Rahmen üblicher Verfahren unter Verwendung von einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoffen oder Bindemitteln hergestellt werden. Zu Hilfsstoffen gehören unter anderem Verdünnungsmittel, sterile wässrige Medien und die verschiedenen nichttoxischen organischen Lösungsmittel. Die Zusammensetzungen können in der Form von Tabletten, Pillen, Körnchen, Pulvern, wässrigen Lösungen oder Suspensionen, injizierbaren Lösungen, Elixieren oder Sirups dargeboten werden und ein oder mehrere Mittel enthalten, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Süßungsmitteln, Aromastoffen, Farbstoffen oder Stabilisatoren, um pharmazeutisch akzeptable Präparate zu erhalten.

[0441] Die Wahl des Vehikels und der Gehalt an aktiver Substanz in dem Vehikel wird im Allgemeinen gemäß der Löslichkeit und den chemischen Eigenschaften des Produkts, der speziellen Verabreichungsweise und den in der pharmazeutischen Praxis zu beachtenden Vorkehrungen bestimmt. Bindemittel wie Lactose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat und Zerfallsmittel wie Stärke, Alginsäuren und bestimmte komplexe Kieselgele in Verbindung mit Schmiermitteln wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talk können beispielsweise zur Herstellung von Tabletten verwendet werden. Zur Herstellung einer Kapsel ist die Verwendung von Lactose und Polyethylenglykolen von hoher relativer Molekülmasse von Vorteil. Werden wässrige Suspensionen verwendet, so können sie Emulgatoren oder Mittel enthalten, die eine Suspension erleichtern. Es können auch Verdünnungsmittel wie Saccharose, Ethanol, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Glycerol und Chloroform oder Gemische davon verwendet werden.

[0442] Zur parenteralen Verabreichung werden Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Pflanzenöl, wie z.B. Sesamöl, Erdnussöl oder Olivenöl, oder wässrig-organische Lösungen wie Wasser und Propylenglykol, injizierbare organische Ester wie Ethyloleat, sowie sterile wässrige Lösungen der pharmazeutisch akzeptablen Salze verwendet. Die Lösungen der Salze der erfindungsgemäßen Produkte sind vor allem zur Verabreichung durch intramuskuläre oder subkutane Injektion geeignet.

[0443] Die wässrigen Lösungen, die auch Lösungen der Salze in reinem, destilliertem Wasser umfassen, -können zur intravenösen Verabreichung verwendet werden, vorausgesetzt, dass ihr pH-Wert entsprechend eingestellt wird, dass sie wohl überlegt gepuffert und mit einer ausreichenden Menge an Glukose oder Natriumchlorid isotonisch gemacht werden und dass sie durch Hitze, Bestrahlung und/oder Mikrofiltration sterilisiert werden.

[0444] Zur topischen Verabreichung können Gele (auf Wasser- oder Alkoholbasis), Cremes oder Salben verwendet werden, die erfindungsgemäße Verbindungen enthalten. Erfindungsgemäße Verbindungen können auch in einer Gel- oder Matrixbasis zur Verwendung in einem Pflaster aufgenommen werden, das eine kontrollierte Freisetzung der Verbindung durch die transdermale Barriere ermöglicht.

[0445] Zur Verabreichung durch Inhalation können erfindungsgemäße Verbindungen in einem geeigneten Träger zur Verwendung in einem Zerstäuber oder einem Suspensions- oder Lösungsaerosol gelöst oder suspendiert werden, oder sie können in/auf einem geeigneten festen Träger zur Verwendung in einem Trockenpulverinhalator absorbiert oder adsorbiert werden.

[0446] Zu festen Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung gehören Suppositorien, die im Rahmen bekannter Verfahren formuliert werden und wenigstens eine Verbindung der Formel I enthalten.

[0447] Der prozentuale Gehalt des Wirkstoffs in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann variiert werden, er muss allerdings einen solchen Anteil darstellen, dass eine geeignete Dosierung erhalten wird. Natürlich können verschiedene Einheitsdosisformen zu etwa der gleichen Zeit verabreicht werden. Die zu verwendende Dosis kann von einem Arzt oder einer qualifizierten medizinischen Fachkraft bestimmt werden und ist von dem gewünschten therapeutischen Effekt, dem Verabreichungsweg, der Dauer der Behandlung und

dem Zustand des Patienten abhängig. Bei der erwachsenen Person liegt die Dosis im Allgemeinen zwischen etwa 0,001 und etwa 50, vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und etwa 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei Inhalation, zwischen etwa 0,01 und etwa 100, vorzugsweise zwischen 0,1 und 70, bevorzugter zwischen 0,5 und 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei oraler Verabreichung, und zwischen etwa 0,001 und etwa 10, vorzugsweise zwischen 0,01 und 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei der intravenösen Verabreichung. In jedem speziellen Fall werden die Dosen in Übereinstimmung mit den für den zu behandelnden Patienten charakteristischen Faktoren bestimmt, wie Alter, Gewicht, allgemeiner Gesundheitszustand und andere Merkmale, die die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindung beeinflussen können.

[0448] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können so häufig wie nötig verabreicht werden, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen. Einige Patienten sprechen möglicherweise schneller auf eine höhere oder niedrigere Dosis an und finden weit schwächerere Erhaltungsdosen möglicherweise ausreichend. Bei anderen Patienten ist vielleicht eine Langzeitbehandlung mit 1 bis 4 Dosen pro Tag gemäß den physiologischen Anforderungen jedes speziellen Patienten erforderlich. Im Allgemeinen kann das aktive Produkt 1 bis 4 Mal pro Tag oral verabreicht werden. Selbstverständlich kann bei anderen Patienten die Verordnung von nicht mehr als ein oder zwei Dosen pro Tag erforderlich sein.

[0449] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Verwendung in Verbindung mit anderen therapeutischen Mitteln formuliert werden, wie zum Beispiel Mittel, die die zyklische AMP-Produktion, einschließlich b-Agonisten und PGE₂, steigern. Es ist zu verstehen, dass die vorliegende Erfindung Kombinationen von erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem oder mehreren der zuvor genannten therapeutischen Mittel(n) beinhaltet.

[0450] Erfindungsgemäße Verbindungen weisen gemäß in der Literatur beschriebenen Tests deutliche pharmakologische Wirkungen auf, wobei davon ausgegangen wird, dass diese Testergebnisse mit der pharmakologischen Wirkung in Menschen und anderen Säugetieren korrelieren. Die folgenden Ergebnisse von pharmakologischen In-vitro- und In-vivo-Tests sind für die Charakterisierung von erfindungsgemäßen Verbindungen typisch.

IN-VITRO- UND IN-VIVO-TESTVERFAHREN

1. (a) Hemmwirkungen von Verbindungen auf die PDE IV Aktivität

1.1 Herstellung von PDE von Meerschweinchen-Makrophagen

[0451] Das Verfahren wird in Turner et al. Br. J. Pharmacol., 108, 876 (1993) beschrieben. Kurz, Zellen werden von der Peritonealhöhle von mit Pferdeserum behandelten (0,5 ml i.p.) Dunkin-Hartley-Meerschweinchen (250–400 g) geerntet und die Makrophagen werden durch diskontinuierliche (55 %, 65 %, 70 % v/v) Gradienten-(Percoll)-Zentrifugation gereinigt. Gewaschene Makrophagen werden in Zellkulturflaschen ausplattiert und anhaften gelassen. Die Zellen werden mit Hank's balanzierter Salzlösung gewaschen, von den Flaschen abgeschabt und zentrifugiert (1000 g). Der Überstand wird entfernt und die Pellets werden bei –80°C bis zur Verwendung gelagert. Das Pellet wird in 20 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan HCl, pH 7,5, 2 mM Magnesiumchlorid, 1 mM Dithiothreitol, 5 mM Ethylendiamintetraessigsäure, 0,25 mM Saccharose, 20 mM p-Tosyl-L-Lysinchloromethylketon, 10 mg/ml Leupeptin und 2000 U/ml Aprotinin homogenisiert.

1.2 Messung der PDE-Aktivität

[0452] Die PDE-Aktivität wird in Makrophagenhomogenaten mit dem radioisotopischen Zweistufenverfahren von Thompson et al. bestimmt (Adv. Cyclic Nucl. Res., 10, 69 (1979)). Das Reaktionsgemisch enthält 20 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan HCl (pH 8), 10 mM Magnesiumchlorid, 4 mM 2-Mercaptoethanol, 0,2 mM Ethylenbis(oxyethylennitrilo)tetraessigsäure und 0,05 mg Rinderserumalbumin/ml. Die Substratkonzentration beträgt 1 µM. Die IC₅₀-Werte (d.h. Konzentrationen, die eine 50%ige Hemmung der Substrathydrolyse erbringen) für die untersuchten Verbindungen werden anhand Konzentrations-Responsekurven bestimmt, bei denen die Konzentrationen zwischen 0,01 nM und 40 µM liegen.

1.3 Herstellung von PDE von humanen Blutplättchen

[0453] Das Verfahren wird in R.E. Weishaar et al. (Biochem. Pharmacol., 35, 787 (1986) beschrieben.

1.4 Messung der PDE-Aktivität

[0454] Die PDE-Aktivität wird mit dem radioisotopischen Verfahren von Thompson et al. bestimmt (Adv. Cyclic Nucl. Res., 10, 69 (1979). Nach einer 30-minütigen Inkubation bei 30°C wird [³H]-Guanosin-5'-monophosphat von dem Substrat, Guanosin-[³H]-guanosin-3':5'-Ringmonophosphat, durch Elution auf Kationenaustausch-säulen getrennt und die Radioaktivität wird mit einem Flüssigkeitsszintillationszähler (LS 1701, Beckman) unter Verwendung eines Flüssigkeitsszintillationscocktails (Flow Scint III, Packard) bestimmt. Die Substratkonzentration beträgt 1 µM. Die IC₅₀-Werte (d.h. Konzentrationen, die eine 50%ige Hemmung der Substrathydrolyse erbringen) für die untersuchten Verbindungen werden anhand Konzentrations-Responsekurven bestimmt, in denen die Konzentrationen zwischen 10⁻¹¹ M und 10⁻⁵ M liegen.

2. In-vivo-Bronchodilatatorwirkungen der Verbindungen

2.1 Messung der Bronchodilatation

[0455] Die bronchorelaxierende Wirkung wird in In-vivo-Tests an anästhesierten Meerschweinchen oder Ratten gemäß dem von Underwood et al., Pulm. Pharmacol. 5, 203 (1992) beschriebenen Verfahren gemessen, bei dem die Effekte auf einen durch Histamin (oder andere Spasmogene wie Methacholin oder Leukotrien D4) induzierten Bronchospasmus bestimmt werden. Verbindungen werden 1 Stunde vor der Spasmogenverabreichung oral verabreicht.

3. In-vivo-Wirkungen von Verbindungen auf antigen-(Ovalbamin)-induzierte Eosinophilie beim Meerschweinchen

3.1 Behandlung von Tieren und Messung der Eosinophilenzahl

[0456] Männliche Dunkin-Hartley-Meerschweinchen mit einem Gewicht von 200–250 g werden mit 10 µg Ovalbumin in 1 ml einer 100 mg/ml Suspension von Aluminiumhydroxid i.p. sensibilisiert. 28 Tage nach der Sensibilisierung erhalten die Meerschweinchen eine orale Dosis. 23 Stunden später wird dieser Vorgang wiederholt und 60 Minuten danach werden die Meerschweinchen 15 Sekunden lang zerstäubter Salzlösung oder Ovalbumin (1 % in Salzlösung) ausgesetzt. 24 Stunden nach der Reizeinwirkung werden die Meerschweinchen getötet und die Lungen werden mit warmer Salzlösung gespült. Es werden Gesamt- und Differentialzellzahlbestimmungen durchgeführt.

4. In-vivo-Hemmwirkungen von Verbindungen gegen antigeninduzierte Eosinophilie bei Ratten

4.1 Behandlung von Ratten und Messung der Eosinophilenzahl

[0457] Männliche Brown-Norway-Ratten mit einem Gewicht von 150–250 g werden am Tag 0, 12 und 21 mit Ovalbumin (100 µg, i.p.) sensibilisiert. Die Ratten werden an irgendeinem Tag zwischen Tag 27 und 32 dem Reiz ausgesetzt. 24 Stunden und 1 Stunde vor dem Antigenkontakt erhalten die Ratten eine orale Dosis. Die Ratten werden 30 Minuten lang zerstäubter Salzlösung oder Ovalbumin (1 % in Salzlösung) ausgesetzt. 24 Stunden nach der Reizeinwirkung werden die Ratten getötet und ihre Luftwege werden mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Es werden Gesamt- und Differentialzellzahlbestimmungen durchgeführt.

5. In-vitro-Hemmwirkungen auf TNF-α-Freisetzung durch humane Monozyten

[0458] Die Wirkungen der Verbindungen auf die TNF-α-Produktion durch humane periphere Blutmonozyten (PBM) werden wie folgt untersucht.

5.1 Herstellung von Blutleukozyten

[0459] Blut wird normalen Spendern entnommen und mit Dextran vermischt, und die Erythrozyten werden 35 Minuten lang bei 37°C absetzen gelassen. Leukozyten werden durch Zentrifugation durch einen diskontinuierlichen (18, 20 und 22 %) Metrizamidgradienten fraktioniert. Die mononukleare Zellfraktion, die 30–40 % PBM umfasst, wird in Hank's balancierter Salzlösung suspendiert und bis zur Verwendung bei 4°C gelagert.

5.2 Messung von TNF-α

[0460] Zellen von der PBM-reichen Metrizamidfraktion werden zentrifugiert (200 g, 10 Minuten lang bei 20°C),

resuspendiert zu 10^6 PBM/ml Medium; RPMI 1640 mit 1 v/v FCS, 50 U/ml Penizillin und 50 mg/ml Streptomycin (Gibco, U.K.), und anschließend in 96-Well-Platten zu 2×10^5 Zellen/Well ausplattiert. Das Medium (200 µl) wird gewechselt, um nichtadhärente Zellen zu entfernen, wobei die restlichen adhärenen PBM über Nacht (18 Stunden) im Inkubator bleiben. Eine Stunde vor der Reizeinwirkung wird das Medium mit jenem ausgetauscht, das die Testverbindung oder das Wirkstoffvehikel enthält. Kontrollbehandlungen und Testverbindungen werden in Vierfach-Wells getestet. Die Verbindungen werden innerhalb des Konzentrationsbereichs von 3×10^{-10} M bis 3×10^{-6} M getestet. Anschließend wird Medium (50 µl) mit oder ohne 10 ng/ml LPS (E. coli, 055 B5 von Sigma, U.K.) zugegeben. Die Inkubation wird dann weitere 4 Stunden fortgesetzt. Zellüberstände werden zur Lagerung bei -20°C entfernt.

[0461] Die TNF- α -Werte in Zellüberständen werden mit einer standardmäßigen Sandwich-ELISA-Technik quantifiziert. ELISA-Platten (Costar, U.K.) werden über Nacht bei 4°C mit 3 mg/ml polyklonalem Ziegen-Anti-human-TNF- α -Antikörper (British Biotechnology, U.K.) in Bicarbonatpuffer pH 9,9 bedeckt. Polyklonales Kaninchen-Anti-human-TNF- α -Antiserum (Janssen Biochimica, Belgien) wird in einer Verdünnung von 1/500 als zweiter Antikörper und polyklonale Ziegen-Anti-Kaninchen-IgG-Meerrettichperoxidase (Calbiochem, U.S.A.) wird in einer Verdünnung von 1/8000 als Nachweisantikörper verwendet. Die Farbentwicklung wird durch Absorbanz bei 450 nm mit einem Titek-Plattenleser gemessen.

[0462] Die TNF- α -Werte werden durch Interpolation von einer Standardkurve unter Verwendung von rekombinantem humanem TNF- α berechnet (British Biotechnology U.K.) (0,125–8 ng/ml). Die Daten (log-Konz. vs. log-Resp) werden durch lineare Regression ($p > 0,99$) mit einem Multicalc (Wallac Pharmacia, U.K.) Softwareprogramm angepasst. TNF- α -Grundwerte liegen unter 100 pg/ml, wohingegen die LPS-(Lipopolysaccharid)-Stimulation der PBM die TNF- α -Werte auf 3–10 ng/ml erhöht.

5.3 Ergebnisse

[0463] Erfindungsgemäße Verbindungen erzielen eine Hemmung von induzierter TNF- α -Freisetzung von humanen PBM in Konzentrationen von etwa 0,01 nM bis etwa 10 µM.

6. Hemmwirkungen von Verbindungen auf antigeninduzierte Bronchokonstriktion beim wachen Meerschweinchen

6.1 Sensibilisierung von Meerschweinchen und Messung der antigeninduzierten Bronchokonstriktion

[0464] Männliche Dunkin-Hartley-Meerschweinchen (550–700 g) werden wie oben beschrieben sensibilisiert. Der spezifische Luftwegwiderstand (S_{Raw}) wird bei den wachen Tieren durch Ganzkörper-Plethysmographie unter Anwendung einer Variation des Verfahrens von Pennock et al., J. Appl. Physiol., 46,399 (1979) gemessen. Testverbindungen oder Vehikel werden 24 Stunden und 1 Stunde vor dem Antigenkontakt oral verabreicht. 30 Minuten vor der Reizeinwirkung erhalten die Tiere eine Mepyramin-Injektion (30 mg/kg i.p.), um einen anaphylaktischen Kollaps zu verhindern; sie werden in die Plethysmographiekammern gesetzt, wo der S_{Raw} in Intervallen von 1 Minute bestimmt wird. Anschließend wird der Ruhe-S_{Raw} bestimmt. Die Tiere werden einem Ovalbumin-Aerosol ausgesetzt und der S_{Raw} wird 15 Minuten lang alle 5 Minuten bestimmt.

7. In-vivo-Hemmwirkungen von Verbindungen gegen antigeninduzierte Bronchokonstriktion bei der anästhesierten Ratte

7.1 Behandlung von Ratten und Messung der antigeninduzierten Bronchokonstriktion

[0465] Männliche Brown-Norway-Ratten mit einem Gewicht von 150–250 g werden am Tag 0, 12 und 21 mit Ovalbumin (100 µg, i.p.) sensibilisiert. Die Ratten werden an irgendeinem Tag zwischen den Tagen 27–32 dem Reiz ausgesetzt. 24 Stunden und 1 Stunde vor dem Antigenkontakt erhalten die Ratten eine orale Dosis. Die Ratten werden anästhesiert, um eine Aufzeichnung der Lungenfunktion (Luftwegwiderstand und Lungencompliance) mit Atmungsmechaniksoftware zu ermöglichen. Die Ratten werden mit Ovalbumin (i.v.) in Kontakt gebracht und die Peakveränderungen von Luftwegwiderstand und Lungencompliance werden bestimmt.

8. Hemmwirkungen von Verbindungen auf Serum-TNF- α -Werte bei mit LPS in Kontakt gebrachten Mäusen

8.1 Behandlung von Tieren und Messung von Maus-TNF- α

[0466] Weiblichen Balb/c Mäusen (Alter 6–8 Wochen, Gewicht 20–22 g, von Charles River, U.K.) werden in

Gruppen von fünf oder mehr Tieren p.o. Verbindungen verabreicht, die in 1,5 % (w/v) Carboxymethylcellulose suspendiert sind; nach einem Zeitraum von mindestens 30 Minuten werden sie dann mit 30 mg LPS i.p. in Kontakt gebracht. Nach 90 Minuten werden die Tiere durch Kohlendioxidasphyxie getötet und durch Herzpunktur ausbluten gelassen. Das Blut wird bei 4°C gerinnen gelassen und zentrifugiert (12.000 g für 5 Minuten), und Serum wird zur TNF- α -Analyse entnommen. Die TNF- α -Werte werden mit einem handelsüblichen Maus-TNF- α -ELISA-Kit von Genzyme (Kat.-Nr. 1509.00) gemäß Herstellerempfehlungen gemessen. Die TNF- α -Werte werden anhand einer rekombinanten Maus-TNF- α -Standardkurve berechnet.

9. Systemische Bioverfügbarkeit in der weiblichen Balb/c Maus. Intravenöse Verabreichung:

[0467] Nach einem operativen Eingriff zur Freilegung der Drosselvene für eine Dosisverabreichung wird eine Lösung der Testverbindung in Dimethylsulfoxid in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

Orale Verabreichung:

[0468] Eine Suspension der Testverbindung in 1,5 wässriger Carboxymethylcellulose wird per Sonde in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht in den Magen eingeführt. Im Anschluss an eine i.v. oder orale Dosisverabreichung wird Blut nach einer Kohlendioxidasphyxie durch Herzpunktur entnommen, wobei für jedes Tier eine Entnahme zu einem einzigen Zeitpunkt nach der Dosis erfolgt. Zu jedem Zeitpunkt werden drei Tiere getötet. Blutproben werden zu den folgenden Zeitpunkten nach der Dosisverabreichung über den i.v. und oralen Weg entnommen; 5 Minuten (nur i.v.), 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5,5, 7 und 24 Stunden. Entsprechendes Plasma wird durch Zentrifugieren der einzelnen Blutproben erhalten. Der Wirkstoffgehalt in den Plasmaproben wird dann mit konventionellen Verfahren bestimmt.

9.1 Metabolismus

(i) Herstellung von Mauseleberhomogenat

Frische Mauseleber wird in Saccharose-Phosphat-Puffer homogenisiert. Nach dem Zentrifugieren wird der resultierende Überstand (Leberhomogenat) frisch verwendet oder 1 Minute lang in Flüssigstickstoff gefroren und bei -30°C bis -40°C vor der Verwendung gelagert.

(ii) Inkubation von Verbindungen mit Mauseleberhomogenat

Zu 0,5 ml Mauseleberhomogenat werden 0,5 ml eines verwirbelten Gemischs aus 8 mg NADPH in einem Gemisch aus wässrigem Magnesiumchlorid (1 ml, 0,15 M), Nicotinamid (1 ml, 0,5 M) und pH 7,4 Tris-Puffer (8,4 ml, 0,1 M) gegeben. Die Verbindung wird in einer Konzentration von 1 mg/ml zu 10 ml Lösungsmittel gegeben. Inkubate werden bei 37°C gehalten. Proben werden nach 0 Minuten, 5 Minuten, 10 Minuten, 20 Minuten und 30 Minuten entnommen, und die Inkubation wird durch die Zugabe von 100 ml Acetonitril gestoppt. Der Wirkstoffgehalt in den Inkubationsproben wird mit konventionellen Verfahren bestimmt.

10. Streptokokkenzellwand-induzierte Arthritis bei Ratten

10.1 Herstellung von gereinigter *S. pyogenes*-Zellwand

[0469] Gereinigte *S. pyogenes*-Zellwand wird vom Zellpellet einer log-Phasen-Kultur von *S. pyogenes*, Gruppe A, Stamm D-58 präpariert. Die ganzen Bakterien werden durch Zermahlen mit Glaskugeln homogenisiert und die rohe Zellwand wird durch Zentrifugation aufgefangen und anschließend mit 2 % Natriumdodecylsulfat in phosphatgepufferter Salzlösung und dann phosphatgepufferter Salzlösung gewaschen, um verunreinigende Proteine und Nucleinsäuren zu entfernen. Die Zellwand wird weiter durch Beschallung und Differentialzentrifugierung gereinigt, um ein gereinigtes Präparat zu erhalten, das bei 100.000 g pelletiert. Dieses Material wird in steriler phosphatgepufferter Salzlösung suspendiert, und die Zellwandmenge wird durch Messen des Rhamnosegehalts des Präparats bestimmt (gereinigte Zellwand enthält 28 Gew.-% Rhamnose). Das Material wird durch ein 0,22 mM Filter filtriert und bei 4°C bis zur Verwendung zur Arthritiseinleitung gelagert.

10.2 Arthritiseinleitung und Messung des Gelenkdurchmessers

[0470] Weiblichen Lewis-Ratten mit einem Gewicht von 140-160 g wird an Tag 0 intraartikulär gereinigtes *S. pyogenes* Zellwandextrakt (10 mg in 10 ml steriler Salzlösung) in das linke oder rechte Tibia-Tarsus-Gelenk injiziert. An Tag 20 erhalten die Ratten eine intravenöse Injektion von gereinigter Zellwand (100 mg in 100 ml steriler Salzlösung) über die laterale Schwanzvene. Der Gelenkdurchmesser wird mit Greifzirkeln über den Außen- und Innenknöchel des zuvor intraartikulär injizierten Gelenks unmittelbar vor der i.v. Injektion und dann täglich bis zu Tag 24 gemessen. Der Netto-Gelenkdurchmesser wird durch Subtrahieren des Wertes für das

kontralaterale Gelenk bestimmt. Das Körpergewicht wird ebenfalls täglich gemessen. Verbindungen oder Vehikel werden per Sonde an den Tagen 20–23 oral verabreicht. Typischerweise werden 8–10 Tiere je Gruppe verwendet. Für jede Dosis wird die tägliche Gesamtdosis in zwei gleiche Aliquote unterteilt, die etwa um 9.00 und um 15.00 Uhr verabreicht werden.

MMP-Test

[0471] Der MMP-Aktivitätstest wird im Wesentlichen mit den von Knight, C. Graham, Willenbrock, Frances und Murphy, Gillian FEBS. 296 (3), 263–266 (1992) beschriebenen Verfahren mit einigen Modifikationen durchgeführt.

[0472] "Kollagenase (MMP-1): Biogenesis Nr. 5980–0157; 5 nM Endkonzentration

[0473] Substrat: Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ (BACHEM Nr. M 1895); 50 mM Endkonzentration (Aliquoten von 6,25 mM in DMSO einfrieren und auf 62,5 µM in Testpuffer verdünnen).

[0474] Inkubationszeit: 6 Stunden bei Raumtemperatur

[0475] Gelatinase-A (MMP-2): Biogenesis Nr. 5980–0257; 2 nM Endkonzentration

[0476] Substrat: Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ (BACHEM Nr. M 1895); 20 µM Endkonzentration (Aliquoten von 6,25 mM in DMSO einfrieren und auf 25 µM in Testpuffer verdünnen).

[0477] Inkubationszeit: 1 Stunde bei Raumtemperatur Stromelysin (MMP-3): Biogenesis Nr. 5980–0357; 2 nM Endkonzentration

[0478] Substrat: Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Tyr-Ala-Nva-Trp-Met-Lys(Dnp)-NH₂ (BACHEM Nr. M2105); 10 µM Endkonzentration (Aliquoten von 1,25 mM in DMSO einfrieren und auf 12,5 µM in Testpuffer verdünnen).

[0479] Inkubationszeit: 6 Stunden bei Raumtemperatur Testpuffer: 50 mM HEPES, 10 mM CaCl₂, 0,1 % BRIJ-35, 0,2 NaN₃ bei pH 7,0

[0480] Enzyme werden in Testpuffer in einer Konzentration hergestellt, die 11 Mal höher ist als die gewünschte Endkonzentration, und in 1-ml-Aliquoten gelagert. Aktivierung: 50 ml Trypsin (Sigma Nr. T-1426) je 1-ml-Aliquote werden zugegeben (um eine Endkonzentration von 10 nM zu erhalten) und 30 Minuten lang bei 37°C inkubiert. 50 µl Trypsin-Inhibitor (SIGMA Nr. T-0637) werden zugegeben; vermischt und pelletiert, um Kügelchen zu entfernen. 10-fach im Test verdünnen.

<u>µl Puffer</u>	<u>µl Verbindung</u>	<u>µl Enzym</u>	<u>µl</u>	<u>Substrat</u>
Blind	40	0	0	160
Kontrolle	20	0	20	160
Verbindung	0	20	20	160

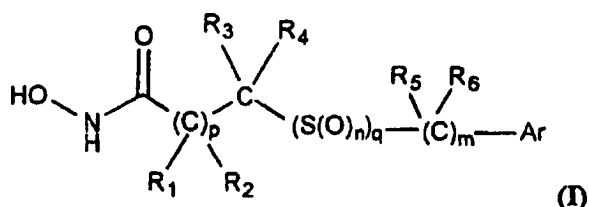
[0481] Verbindungen werden in einer Endkonzentration von 10 µM laufen gelassen (verdünntes DMSO sollte zu den Kontrollen in der gleichen Konzentration wie in den Wells mit der Verbindung gegeben werden).

[0482] Die Aktivität wird in einem Cytofluor-Fluoreszenzplattenleser bei 340 nm Anregung und 400 nm Emission gemessen.

[0483] Die vorliegende Erfindung kann in anderen spezifischen Formen ausgeführt werden, ohne von ihrem Wesen oder ihren wesentlichen Merkmalen abzuweichen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (1)



wobei

R_1 Folgendes ist: Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, optional substituiertes Alkenyl, optional substituiertes Cycloalkyl, optional substituiertes Cycloalkenyl, optional substituiertes Aryl, optional substituiertes Heteroaryl, optional substituiertes Aralkyl, optional substituiertes Heteroaralkyl, optional substituiertes Aralkyloxyalkyl, optional substituiertes Aryloxyalkyl, Hydroxy, optional substituiertes Alkoxy, optional substituiertes Aryloxy, optional substituiertes Aralkyloxy, Y^3Y^4N- , Y^1Y^2NCO -Alkyl, Aryl- SO_2Y^1N -Alkyl, Arylsulfanylalkyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonylalkyl, Cyclocarbamoylalkyl oder Imidalkyl;

R_2 und R_9 unabhängig Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl sind, oder R_9 optional substituiertes Aryl oder optional substituiertes Heteroaryl ist, oder R_2 und R_9 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, durch die R_2 und R_9 verbunden sind, optional substituiertes Cycloalkyl oder optional substituiertes Cycloalkenyl bilden, oder R_1 und R_2 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, durch die R_1 und R_2 verbunden sind, optional substituiertes Cycloalkyl bilden;

R_3 Phenylbutyl ist;

Ar optional substituiertes Aryl oder optional substituiertes Heteroaryl ist;

Y^1 und Y^2 unabhängig Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, optional substituiertes Aryl oder optional substituiertes Aralkyl sind, oder Y^1 und Y^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das Y^1 und Y^2 angelagert sind, ein optional substituiertes Heterocyclyl bilden;

Y^3 und Y^4 unabhängig Y^1 und Y^2 oder optional substituiertes Acyl, optional substituiertes Aroyl, optional substituiertes Aralkyloxycarbonyl, optional substituiertes Heteroaralkyloxycarbonyl oder optional substituiertes Alkoxycarbonyl sind;

n 0, 1 oder 2 ist;

m 0 ist;

p 1 ist; und

q 1 ist,

oder ein n -Oxid davon, Solvat davon, Hydrat davon oder pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

R^1 Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, optional substituiertes Alkenyl, optional substituiertes Cycloalkyl, Hydroxy, Y^1Y^2N- , Arylsulfanylalkyl, Arylsulfinylalkyl oder Arylsulfonylalkyl ist;

R_2 und R_4 unabhängig Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl sind, oder R_4 optional substituiertes Aryl oder optional substituiertes Heteroaryl ist, oder R_2 und R_4 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, durch die R_2 und R_4 verbunden sind, optional substituiertes Cycloalkyl oder optional substituiertes Cycloalkenyl bilden, oder R_1 und R_2 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, durch die R_1 und R_2 verbunden sind, optional substituiertes Cycloalkyl bilden;

Ar optional substituiertes Aryl oder optional substituiertes Heteroaryl ist;

Y^1 und Y^2 unabhängig Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl oder optional substituiertes Aryl sind, oder Y^1 und Y^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das Y^1 und Y^2 angelagert sind, ein optional substituiertes Heterocyclyl bilden, und

Y^3 und Y^4 unabhängig Y^1 und Y^2 oder optional substituiertes Aroyl oder optional substituiertes Aralkyloxycarbonyl sind.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R_1 optional substituiertes Alkyl, optional substituiertes Alkenyl, optional substituiertes Aralkyl oder optional substituiertes Heteroaralkyl ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R_1 optional substituiertes Alkyl ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R_1 Hydroxy ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R_1 Wasserstoff ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R_1 Y^1Y^2N- ist und Y^1 oder Y^2 Wasserstoff ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R_2 Wasserstoff ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R₁ und R₂ optional substituiertes Alkyl sind.
10. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R₄ Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl ist.
11. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R₄ optional substituiertes Alkyl ist.
12. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Ar optional substituiertes Aryl ist.
13. Verbindung nach Anspruch 11, wobei Ar 4-Methoxyphenyl oder 3,4-Dimethoxyphenyl ist.
14. Verbindung nach Anspruch 11, wobei Ar 4-Methoxyphenyl ist.
15. Verbindung nach Anspruch 11, wobei Ar 3,4-Dimethoxyphenyl ist.
16. Verbindung nach Anspruch 1, wobei n 0 oder 2 ist.

17. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus:

7-Phenyl-3-phenylsulfonylheptansäurehydroxyamid;
 7-Phenyl-3-phenylsulfanylheptansäurehydroxyamid;
 3-(4-Acetoamidophenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(4-Acetoamidophenylsulfanyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(2-Naphthalenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(2-Naphthalenylsulfanyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-methyl-7-phenylheptansäurehydroxamid;
 3-(4-Methoxybenzolsulfanyl)-3-methyl-7-phenylheptansäurehydroxamid;
 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3-ethyl-7-phenylheptansäurehydroxamid;
 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-3,7-diphenylheptansäurehydroxamid;
 (2R*,3R*)-2-Amino-3-(4-methoxybenzol)sulfonyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 N-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)thio-2-(1-propan-3-yl)-7-phenyl-heptanamid;
 N-Hydroxy-2-(1-propan-3-yl)-3-(4-methoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid;
 (-)-(2S,3R)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid;
 (+)-(2S,3R)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptanamid;
 (-)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptanamid;
 (+)-N-Hydroxy-2-(2-benzolsulfonylethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-7-phenylheptanamid;
 3-(R*)-3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-(S*)-isopropyl-7-phenylheptansäurehydroxamid;
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfanyl)-2-isopropyl-7-phenylheptansäurehydroxamid;
 (+)-(2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 (+)-(2R,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 (+)-(2R,3S)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 (+)-(2R,3S)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(4-Methoxybenzolsulfanyl)-7-phenylheptansäurehydroxamid;
 (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid;
 (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-methylendioxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid;
 (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfinyl-7-phenylheptanamid;
 (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanamid;
 (±)-N-Hydroxy-3-(3,4-methylendioxyphenyl)sulfanyl-7-phenylheptanamid;
 (-)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid;
 (+)-N-Hydroxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl-7-phenylheptanamid;
 (±)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenoxyethyl)heptansäurehydroxyamid;
 (±)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanylethyl)heptansäurehydroxyamid;
 (2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(2-phenylsulfanyl-ethyl)heptansäurehydroxyamid;
 (±)-(2R*,3R*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(benzolsulfonylmethyl)heptansäurehydroxyamid;
 (±)-(2R*,3S*)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(phenylsulfanylmethyl)heptansäurehydroxyamid;
 (±)2-Hydroxy-3-(4-methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 (±)-3-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 (±)-3-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;

3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(4-phenylbutyl)heptansäurehydroxyamid;
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(3-phenylpropyl)heptansäurehydroxyamid;
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-isopropyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-isobutyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-propylheptansäurehydroxyamid;
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(4-phenylbutyl)heptansäurehydroxyamid;
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-benzolsulfonylethyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-7-phenyl-2-(5-phenylpentyl)heptansäurehydroxyamid;
 (+)-3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 (-)-3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 (-)-(2S,3S)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 (-)-(2S,3S)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 (-)-(2S,3R)-3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid;
 oder
 (-)-(2S,3R)-3-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-2-methyl-7-phenylheptansäurehydroxyamid.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine pharmazeutisch akzeptable Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

19. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung eines Krankheitszustandes, der durch die Hemmung von TNF moduliert werden kann.

20. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung einer Entzündungserkrankung.

21. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung eines Krankheitszustandes, der durch die Hemmung der Produktion von zyklischer AMP-Phosphodiesterase moduliert werden kann.

22. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Asthma.

23. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung eines Krankheitszustandes, der durch die Hemmung einer Matrixmetalloproteinase moduliert werden kann.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen