



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 29 007 T2 2005.04.07

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 968 182 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 29 007.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB97/02129

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 935 666.4

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/005635

(86) PCT-Anmeldetag: 07.08.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 12.02.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 05.01.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 06.05.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 07.04.2005

(30) Unionspriorität:

9616599 07.08.1996 GB

9707427 11.04.1997 GB

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07C 317/44

C07D 209/48, C07D 277/36, C07D 307/38,  
C07D 213/70, C07D 233/84, C07D 207/40,  
C07D 233/74, C07D 237/32, A61K 31/19,  
A61K 31/215

(73) Patentinhaber:

Darwin Discovery Ltd., Slough, Berkshire, GB

(74) Vertreter:

Barz, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 80803  
München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

OWEN, Alan,, David, Cambridge CB4 4WE, GB;  
MONTANA, Gary,, John, Cambridge CB4 4WE, GB;  
KEILY, Fraser,, John, Cambridge CB4 4WE, GB;  
WATSON, John,, Robert, Cambridge CB4 4WE,  
GB; BAXTER, Douglas,, Andrew, Cambridge CB4  
4WE, GB

(54) Bezeichnung: HYDROXAMSÄURE- UND CARBONSÄURE-DERIVATE MIT MMP UND TNF HEMMENDER WIR-KUNG

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

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

**Beschreibung****Gebiet der Erfindung**

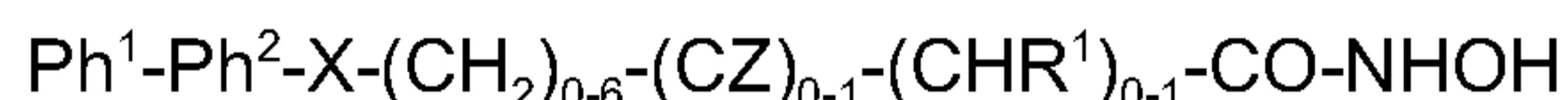
**[0001]** Die Erfindung betrifft Hydroxamsäure- und Carbonsäurederivate und ihre Verwendung in der Medizin.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0002]** Metalloproteinasen, einschließlich Matrix-Metalloproteinase (MMP), (menschliche Fibroblasten)-Collagenase, Gelatinase und TNF-Convertase (TACE), und ihre Wirkungsweisen sowie die Inhibitoren davon und ihre klinischen Wirkungen sind in WO-A-9611209, WO-A-9712902 und WO-A-9719075 beschrieben, deren Inhalt hier als Referenz mitumfasst ist. MMP-Inhibitoren können auch zur Inhibition von anderen Säuger-Metalloproteinasen geeignet sein, wie die Adamalysinfamilie (oder ADAMs), deren Mitglieder TNF-Convertase (TACE) und ADAM-10, die die Freisetzung von TNF- $\alpha$  aus Zellen herbeiführen können, und andere umfassen, von denen gezeigt wurde, dass sie durch menschliche artikuläre Knorpelzellen exprimiert werden und ferner an der Zerstörung von auf Myelin basierendem Protein, ein Phänomen, das mit Multipler Sklerose einhergeht, beteiligt sind.

**[0003]** Von Verbindungen, die die Eigenschaft der Inhibition der Wirkung am Bindegewebsabbau beteiligten Metalloproteinasen, wie Collagenase, Stromelysin und Gelatinase, aufweisen, wurde gezeigt, dass sie die Freisetzung von TNF sowohl *in vitro* als auch *in vivo* hemmen. Siehe Gearing et al. (1994), Nature 370: 555–557; McGeehan et al (1994), Nature 370: 558–561; GB-A-2268934; und WO-A-9320047. Alle diese beschriebenen Inhibitoren enthalten ebenso wie die in WO-A-9523790 offenbarten Imidazol-substituierten Verbindungen eine Hydroxamsäure-Zink-Bindungsgruppe. Weitere Verbindungen, die MMP und/oder TNF hemmen, sind in WO-A-9513289, WO-A-9611209, WO-A-96035687, WO-A-96035711, WO-A-96035712 und WO-A-96035714 beschrieben.

**[0004]** WO-A-9718188 offenbart MMP-Inhibitoren der Formel



worin  $\text{Ph}^1$  und  $\text{Ph}^2$  jeweils gegebenenfalls substituiertes Phenyl sind; X fehlt, O, NH oder S ist; Z -CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> ist; und R<sup>1</sup> H, Alkyl, Alkenyl, OH, gegebenenfalls substituiertes Phenylalkyl oder Phenyl-SO<sub>0-2</sub>-alkyl oder Alkyl-COOR<sup>7</sup> ist.

**[0005]** EP-A-0780386 offenbart Verbindungen mit MMP- und TNF-inhibitorischer Aktivität der Formel



worin n 0, 1 oder 2 ist; Y OH oder NHOH ist; R<sup>1</sup> H oder Niedrigalkyl ist; R<sup>2</sup> H Niedrigalkyl, Heteroalkyl, Aryl, Aralkyl, Arylheteroalkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heteroaryl-heteroalkyl, Heterocyclo, Heterocyclo-Niedrigalkyl, Heterocyclo-Niedrigheteroaryl oder NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ist; R<sup>3</sup> H, Niedrigalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heteroalkyl oder Niedrigalkoxy ist; R<sup>4</sup> H, Niedrigalkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ist; und R<sup>5</sup> Niedrigalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl oder Heteroaralkyl ist.

**[0006]** Die Verbindungen von EP-A-0780386, die zuerst in der am 20. Dezember 1995 eingereichten US-Anmeldung Nr. 8939 offenbart wurden, besitzen die gleiche Formel, worin R<sup>1</sup> H ist; R<sup>2</sup> H, Niedrigalkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclo oder NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ist; R<sup>3</sup> H, Niedrigalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl oder Aralkyl ist; R<sup>4</sup> H oder Niedrigalkyl ist; und R<sup>5</sup> Niedrigalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl oder Heteroaralkyl ist.

**[0007]** US-A-4325964 offenbart, dass bestimmte Benzhydrylsulphinylhydroxamate bei neuropsychischen Leiden von Nutzen sind.

**[0008]** Zayed et al., Zeitschrift für Naturforschung (1966) 180–182, offenbaren 3-Phenylsulphonylpropansäure-N-hydroxyamid als Fungizid.

**Zusammenfassung der Erfindung**

**[0009]** Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel (I), die geeignete Inhibitoren von Matrix-Metallo-

proteinasen und/oder TNF- $\alpha$ -vermittelten Krankheiten, einschließlich von degenerativen Krankheiten und bestimmten Krebsarten, sind.

**[0010]** Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen sind vom allgemeinen, durch die Formel (I) dargestellten Typ:



worin m und n entweder 0 und 1 bzw. 1 und 0 sind;

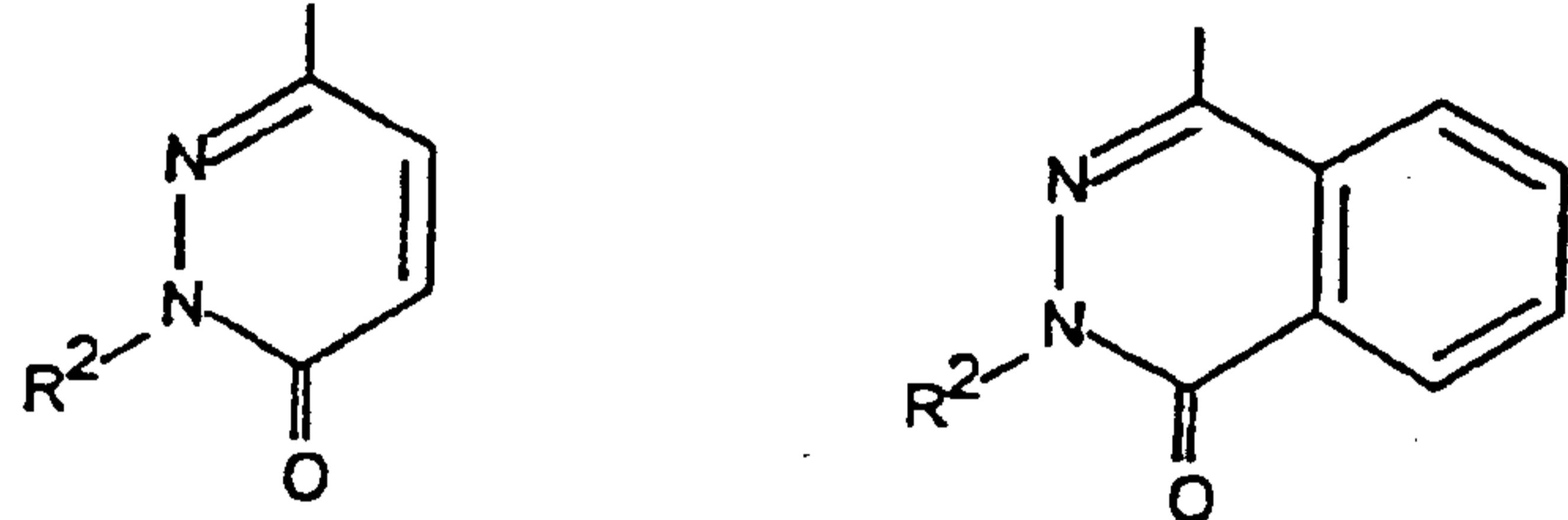
X O oder S(O)<sub>0-2</sub> ist;

Y NHOH ist;

R<sup>1</sup> H oder eine Gruppe (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>9</sup>) ist, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cycloalkyl und Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl ist;

R<sup>2</sup> H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist;

B Cycloalkenyl, Heterocycloalkenyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl ist, wovon die Gruppen jeweils gegebenenfalls mit einem Substituenten substituiert sind, der ausgewählt ist aus R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, R<sup>5</sup>-C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, Aryl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>7</sup>-C<sub>2-6</sub>-Alkenylaryl, Heteroaryl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkylheteroaryl, Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Benzo-kondensiertem Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heterocycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Benzo-kondensiertem Heterocycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>) und den Gruppen:



mit der Maßgabe, dass B nicht Benzhydryl ist, wenn X SO ist, und R<sup>1</sup> H ist;

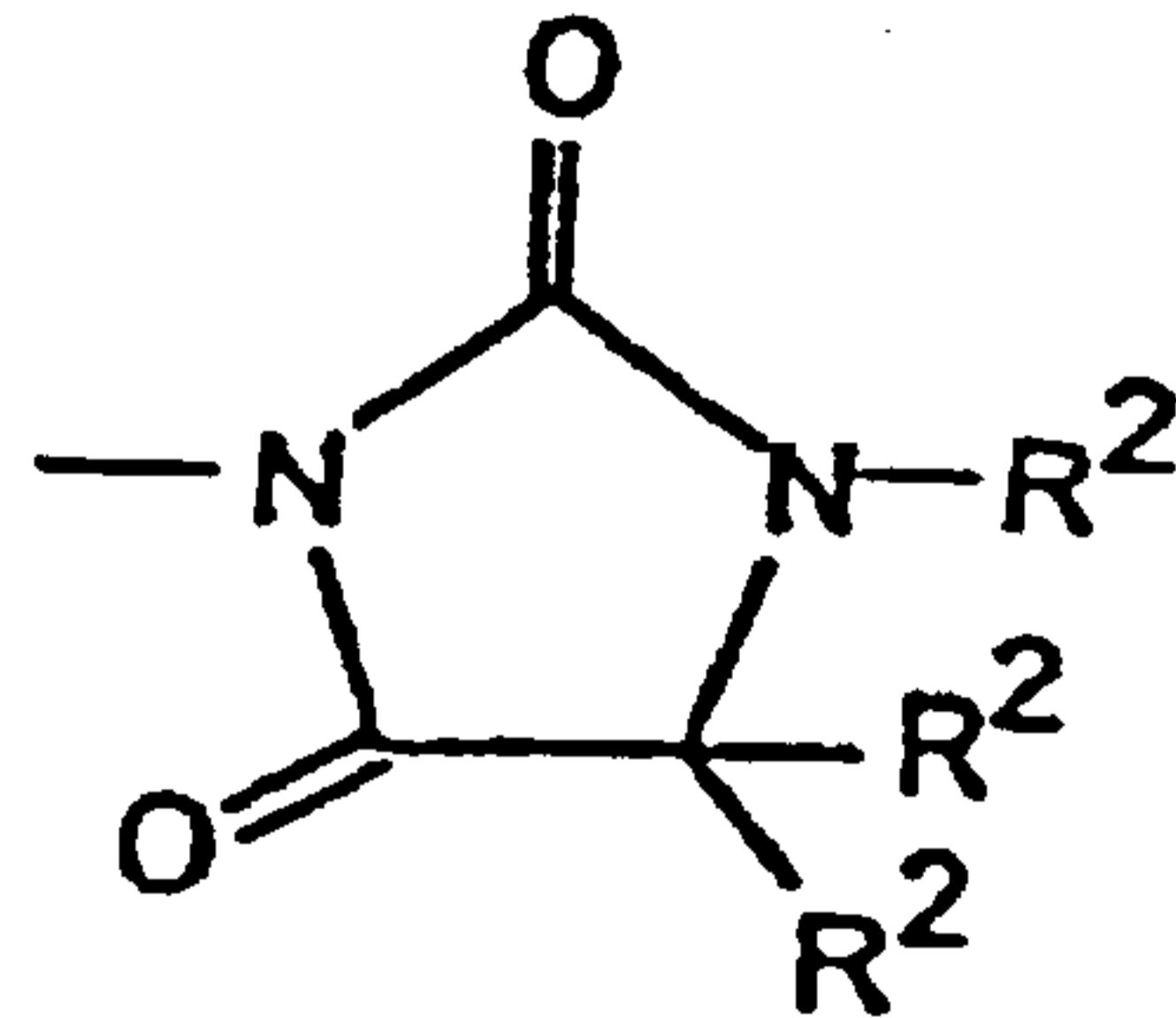
R<sup>5</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, R<sup>7</sup>-C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, Halogen, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup> oder SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> ist;

R<sup>6</sup> H oder eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocycloalkyl und Heterocycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, worin die Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit R<sup>8</sup>, COR<sup>8</sup>, SO<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, CONR<sup>2</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>8</sup>, Halogen, CN, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>8</sup> oder NO<sub>2</sub>, und für jeden Fall von N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> die R<sup>6</sup>-Gruppen gleich oder verschieden sind oder N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> Heterocycloalkyl ist, das gegebenenfalls substituiert ist mit R<sup>8</sup>, COR<sup>8</sup>, SO<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, CONR<sup>2</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>8</sup>, Halogen, CN, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>8</sup> oder NO<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> ist;

R<sup>8</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl ist; und

R<sup>9</sup> OR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, Phthalimido, Succinimido oder die Gruppe



ist;

und die Salze, Solvate, Hydrate, geschützten Amino- und geschützten Carboxyderivate davon.

**[0011]** Kombinationen von Substituenten und/oder Variablen sind nur zulässig, wenn solche Kombinationen stabile Verbindungen ergeben.

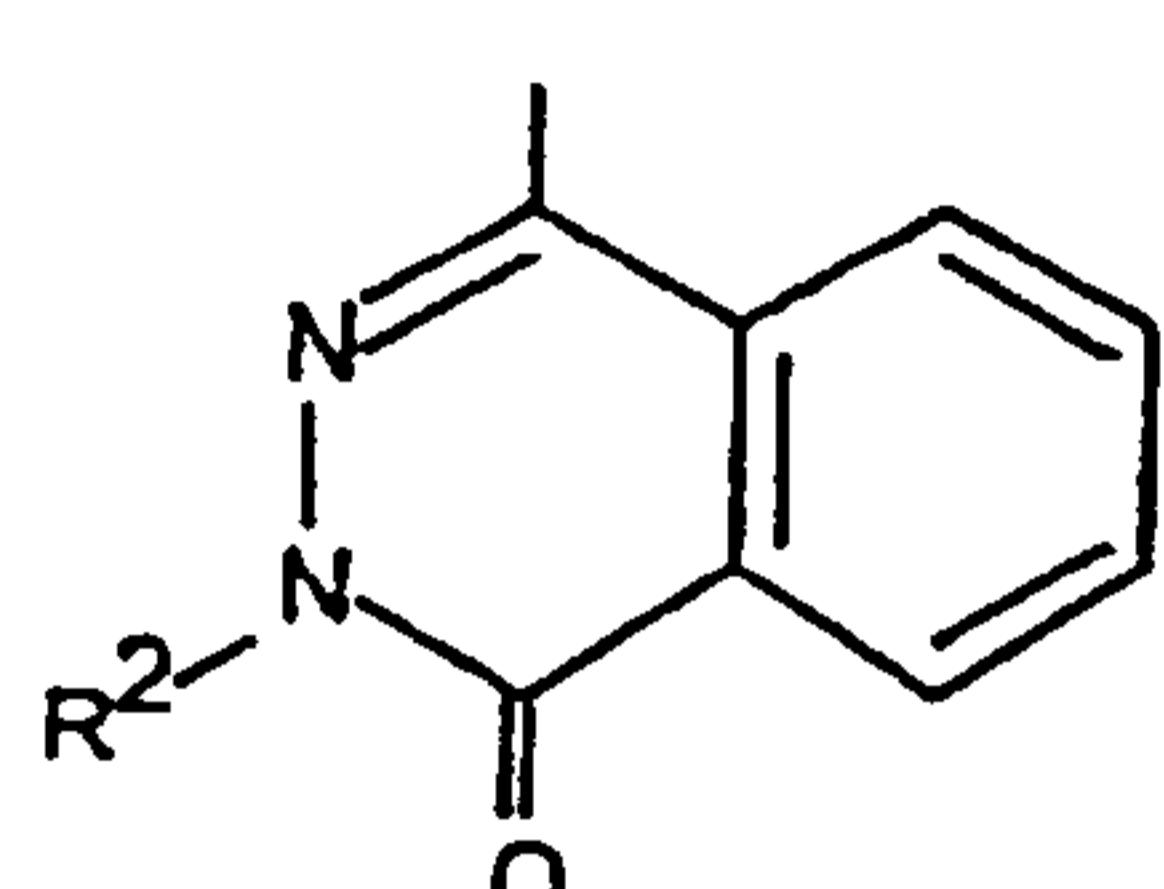
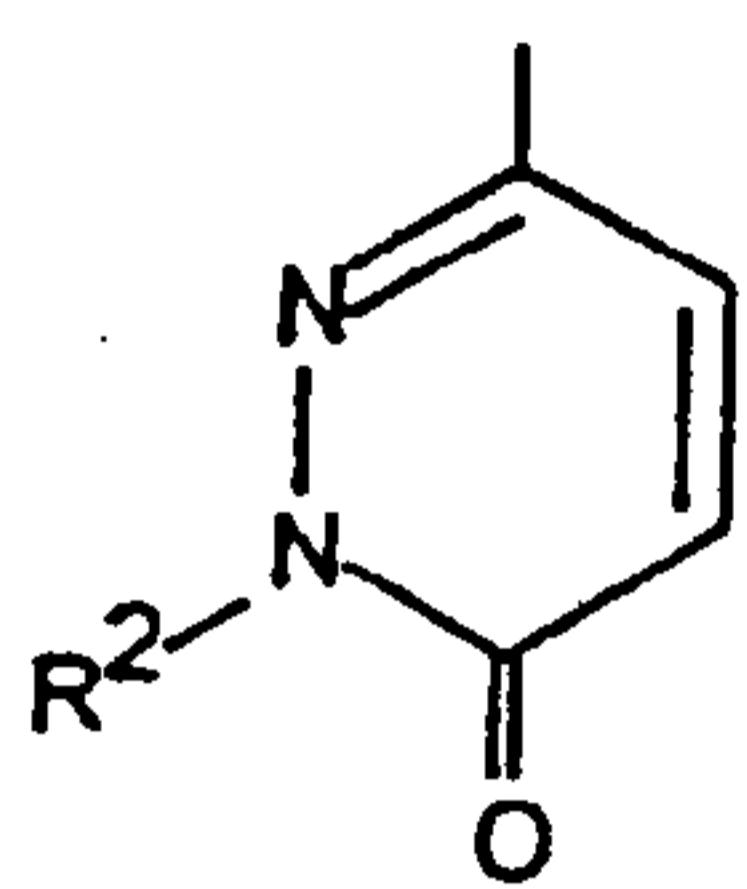
## Beschreibung der Erfindung

[0012] Die bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen sind diejenigen, wobei eines oder mehreres von Folgendem zutrifft:

X ist S, SO oder SO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> ist H oder eine Gruppe (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>9</sup>), die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl und Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl;

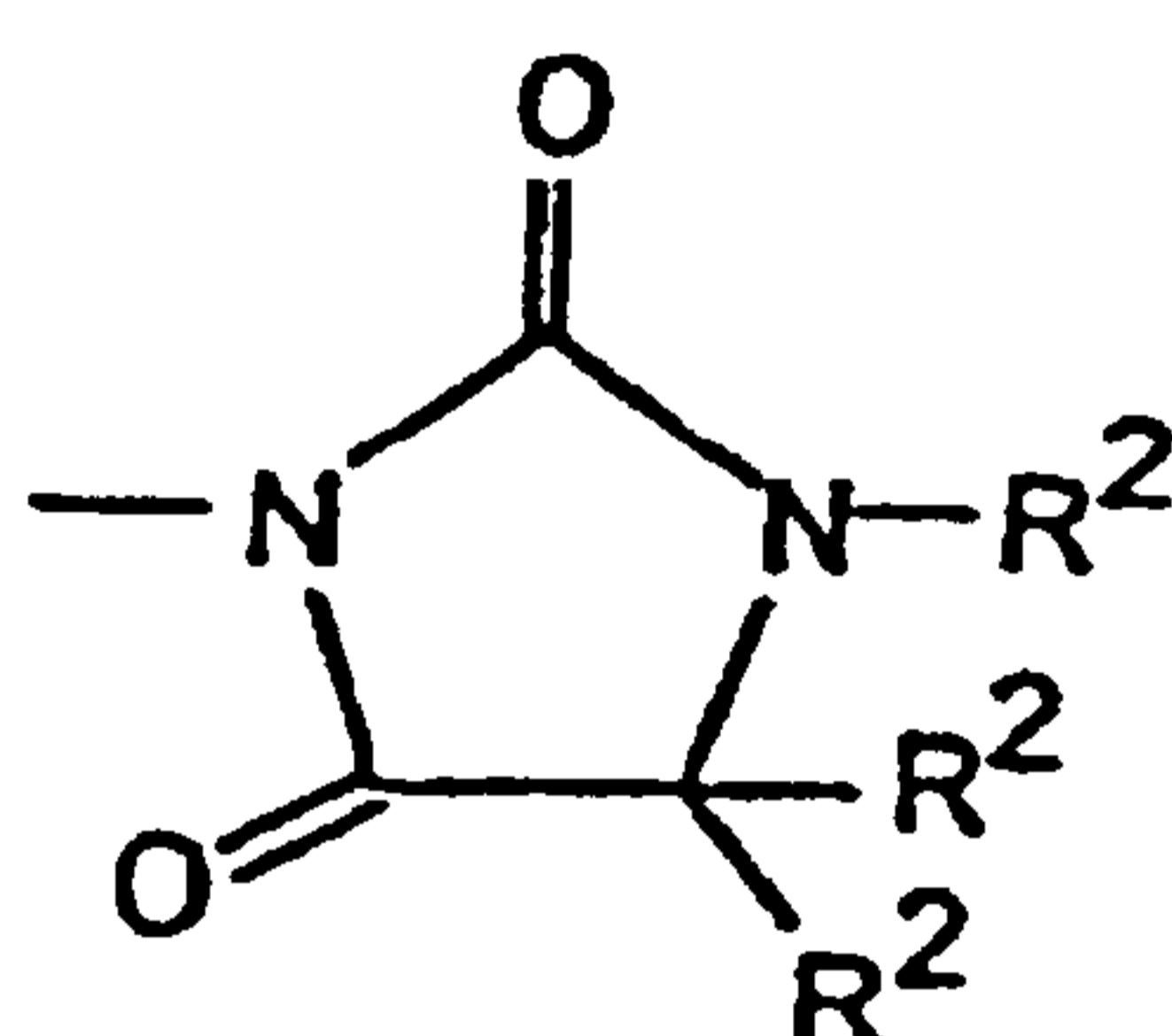
B ist Cycloalkenyl oder Heterocycloalkenyl, wovon jede Gruppe gegebenenfalls mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkylaryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heteroaryl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkylheteroaryl, R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkylheteroaryl, Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Benzo-kondensiertem Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heterocycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Benzo-kondensiertem Heterocycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>) und den Gruppen:



R<sup>5</sup> ist Halogen, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> oder S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>;

R<sup>7</sup> ist COR<sup>6</sup>; und

R<sup>9</sup> ist OR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, Phthalimido, Succinimido oder die Gruppe



[0013] Die Verbindungen der Beispiele sind besonders bevorzugt.

[0014] Es wird davon ausgegangen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen ein oder mehrere asymmetrische, substituierte Kohlenstoffatome enthalten können. Die Gegenwart von einem oder mehreren dieser asymmetrischen Zentren in einer Verbindung der Formel (I) kann zu Stereoisomeren führen, und in jedem Fall ist die Erfindung so zu verstehen, dass sie alle derartigen Stereoisomere, einschließlich von Enantiomeren und Diastereomeren, und Gemischen, einschließlich von racemischen Gemischen davon, betrifft.

[0015] Wie in dieser Spezifikation verwendet, bedeutet der Begriff "C<sub>1-6</sub>-Alkyl" allein oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppierung mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einschließlich beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

[0016] Der Begriff "C<sub>2-6</sub>-Alkenyl" bezieht sich auf eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppierung mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und mit zusätzlich einer Doppelbindung von, je nachdem, entweder E- oder Z-Stereochemie. Dieser Begriff würde beispielsweise Vinyl, 1-Propenyl, 1- und 2-Butenyl, 2-Methyl-2-propenyl, etc., einschließen.

[0017] Der Begriff "Cycloalkyl" bezieht sich auf eine gesättigte alicyclische Gruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und umfasst beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen. "Benzo-kondensiertes Cycloalkyl" umfasst Indanyl und Tetrahydronaphthyl.

[0018] Der Begriff "Heterocycloalkyl" bezieht sich auf eine gesättigte heterocyclische Gruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Heteroatomen aus der Gruppe N, O, S und umfasst beispielsweise Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl und dergleichen. "Benzo-kondensiertes Heterocy-

"cloalkyl" umfasst Indolinyl und Tetrahydrochinolinyl.

**[0019]** Der Begriff "Cycloalkenyl" bezieht sich auf eine alicyclische Gruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und zusätzlich mit einer Doppelbindung. Dieser Begriff würde beispielsweise Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl einschließen.

**[0020]** Der Begriff "Heterocycloalkenyl" bezieht sich auf eine alicyclische Gruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und mit einem oder mehreren Heteroatomen aus der Gruppe N, O, S und zusätzlich mit einer Doppelbindung. Dieser Begriff umfasst beispielsweise Dihydropyranyl.

**[0021]** Der Begriff "Aryl" bedeutet eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei der (die) Substituent(en) beispielsweise aus Halogen, Trifluormethyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Alkoxy, Phenyl und dergleichen ausgewählt sind.

**[0022]** Der Begriff "Heteroaryl" bezieht sich auf aromatische Ringsysteme mit 5 bis 10 Atomen, wovon mindestens ein Atom aus O, N und S ausgewählt ist, und umfasst beispielsweise Furanyl, Thiophenyl, Pyridyl, Indolyl, Chinolyl und dergleichen.

**[0023]** Der Begriff "Alkoxy" bezieht sich auf eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe, die maximal 6 Kohlenstoffatome enthält, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, tert-Butoxy und dergleichen.

**[0024]** Der Begriff "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

**[0025]** Die Begriffe "geschütztes Amino" und "geschütztes Carboxy" bedeuten Amino- und Carboxygruppen, die auf eine Weise geschützt sein können, die derjenigen, die der Fachwelt bekannt ist, entspricht. Beispielsweise kann eine Aminogruppe durch eine Benzyloxycarbonyl-, tert-Butoxycarbonyl-, Acetyl- oder eine gleichartige Gruppe geschützt sein oder kann in Form einer Phthalimido- oder einer gleichartigen Gruppe vorliegen. Eine Carboxylgruppe kann in Form eines leicht abspaltbaren Esters, wie der Methyl-, Ethyl-, Benzyl- oder tert-Butylester, geschützt sein.

**[0026]** Die Salze der Verbindungen der Formel (I) umfassen pharmazeutisch verträgliche Salze, beispielsweise Säure-Additionssalze, die sich von anorganischen oder organischen Säuren ableiten, wie Hydrochloride, Hydrobromide, p-Toluol-sulphonate, Phosphate, Sulphate, Perchlorate, Acetate, Trifluoracetate, Propionate, Citrate, Malonate, Succinate, Lactate, Oxalate, Tartrate und Benzoate.

**[0027]** Die Salze können auch mit Basen gebildet werden. Solche Salze umfassen Salze, die sich von anorganischen oder organischen Basen ableiten, beispielsweise Alkalimetallsalze, wie Magnesium oder Calciumsalze und organische Aminsalze, wie Morpholin-, Piperidin-, Dimethylamin- oder Diethylaminsalze.

**[0028]** Wenn die "geschützte Carboxy"-Gruppe in den erfindungsgemäßen Verbindungen eine veresterte Carboxygruppe ist, kann es ein metabolisch labiler Ester der Formel CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> sein, worin R<sup>10</sup> eine Ethyl-, Benzyl-, Phenethyl-, Phenylpropyl-, α- oder β-Naphthyl-, 2,4-Dimethylphenyl-, 4-tert-Butylphenyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, 1-(Benzyl)benzyl-, 1-(Benzyl)ethyl-, 2-Methyl-1-propionyloxypropyl-, 2,4,6-Trimethylbenzyloxy-methyl- oder eine Pivaloylmethylgruppe sein kann.

**[0029]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können durch jedes beliebige, geeignete, aus der Technik bekannte Verfahren und/oder durch die folgenden Verfahren hergestellt werden.

**[0030]** Es wird angenommen, dass dort, wo ein bestimmtes Stereoisomer der Formel (I) erforderlich ist, die hier beschriebenen Syntheseverfahren mit dem entsprechenden homochiralen Ausgangsmaterial verwendet und/oder die Isomere unter Anwendung herkömmlicher Trenntechniken (z. B. HPLC) aus dem Gemisch aufgelöst werden können.

**[0031]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch das folgende Verfahren hergestellt werden. In der Beschreibung und in den Formeln, nachstehend, sind die Gruppen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, B, X und Y, wie vorstehend definiert, mit der Ausnahme, wo anderweitig angegeben. Es wird angenommen, dass die funktionellen Gruppen, wie Amino-, Hydroxyl- oder Carboxylgruppen, die in den verschiedenen, nachstehend beschriebenen Verbindungen vorhanden sind und deren Erhaltung erwünscht ist, möglicherweise in der geschützten Form vorliegen müssen, bevor eine Reaktion gestartet wird. Unter solchen Umständen kann bei einer bestimmten Reaktion die Entfernung der Schutzgruppe der letzte Schritt sein. Der Fachwelt sind geeignete

Schutzgruppen für eine solche Funktionalität bekannt. Spezielle Einzelheiten siehe Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience.

**[0032]** Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umfasst die Alkylierung einer Verbindung der Formel B-XH (II), worin B und X wie vorstehend definiert sind, mit einem Alkylierungsmittel der Formel Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CHR<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COY (III) oder (wenn m = 0) einem Acrylat der Formel CH<sub>2</sub>=CR<sup>1</sup>-COY (IV), worin R<sup>1</sup> wie vorstehend definiert ist, Y eine OR<sup>2</sup> oder NHOH-Gruppe ist und Z eine geeignete Abgangsgruppe darstellt (z. B. ein Halogenatom, wie ein Bromatom oder einen Alkylsulphonatester, wie Methansulphonat).

**[0033]** Die Alkylierungsmittel (III) können in chiraler oder racemischer Form erhalten werden. Viele dieser Derivate können leicht aus im Handel erhältlichen Ausgangsmaterialien unter Anwendung von Verfahren, die der Fachwelt bekannt sind (siehe WO-A-9005719), erhalten werden.

**[0034]** Acrylate der Formel (IV) können durch die Mannich-Reaktion (d. h. mit Paraformaldehyd und Piperidin in einem geeigneten Lösungsmittel, wie 1,4-Dioxan) mit einer Dicarbonsäure der allgemeinen Formel HO<sub>2</sub>C-CNR<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>H (V) hergestellt werden. Diese Reaktion umfasst einen eliminativen Decarboxylierungsschritt, der direkt zur Bildung einer α,β-ungesättigten Carbonsäure (d. h. wobei Y=OH) führt. Sodann kann die Carbonsäure unter Anwendung der Standardchemie, die der Fachwelt bekannt ist, unter Bereitstellung von Estern (Y=OR<sup>2</sup>) oder Hydroxamiden (NHOR<sup>11</sup>), worin R<sup>11</sup> eine geeignete Schutzgruppe, wie Benzyl, tert-Butyl- oder tert-Butyldimethylsilyl (TBDMS) ist, aufgearbeitet werden.

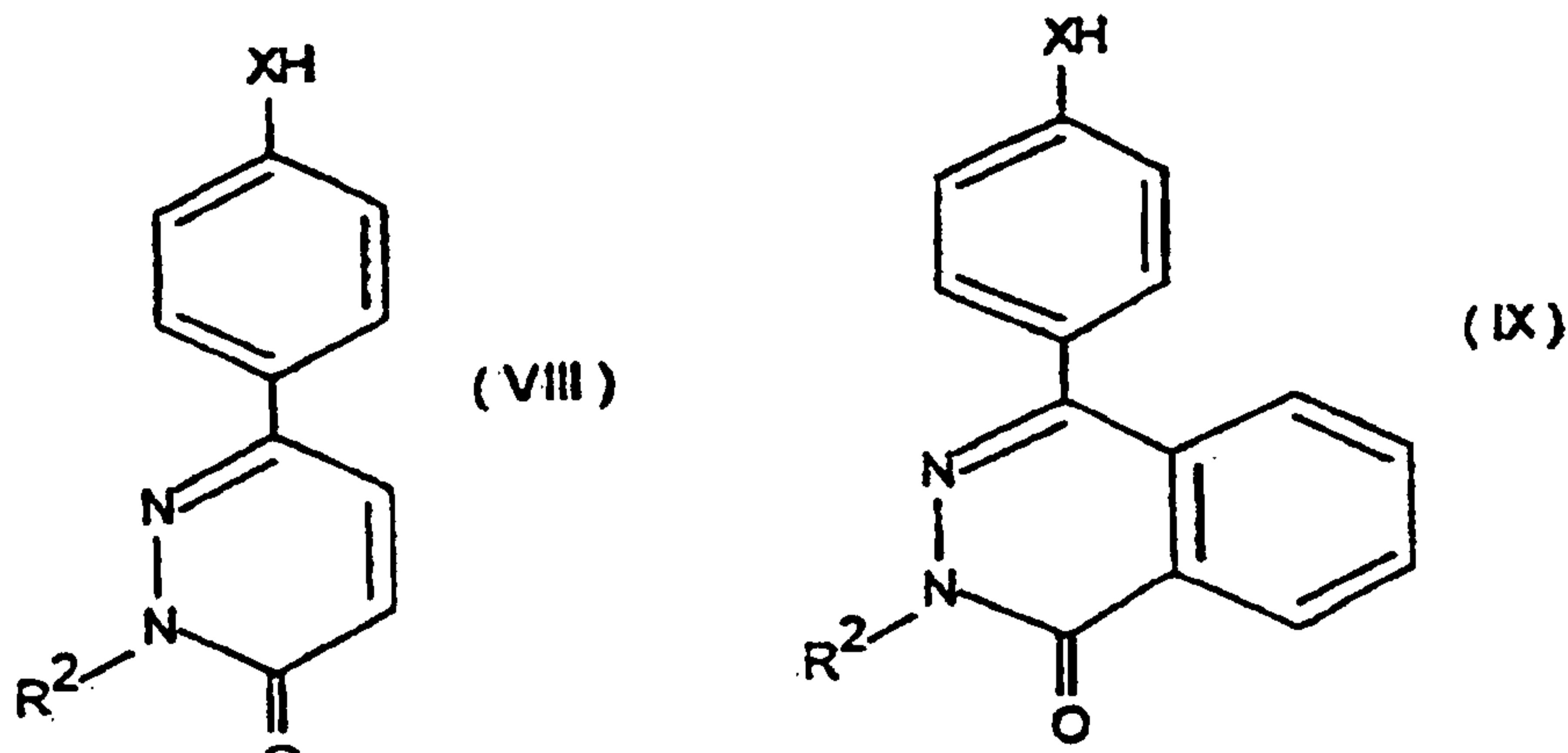
**[0035]** Die Dicarbonsäuren der Formel (V) können durch Alkylierung beispielsweise von Diethylmalonat mit einem Alkylierungsmittel der Formel R<sup>1</sup>-Z (VI), worin Z wie vorstehend definiert ist, und anschließende Hydrolyse unter basischen Bedingungen hergestellt werden.

**[0036]** Die Verbindungen der Formel (II), worin B eine Aryl-, Heteroarylgruppe oder eine andere Gruppe als Substituent an einem Kernteil davon (B') umfasst, können durch Palladium-katalysierte Kupplung einer Aryl-, Heteroarylgruppenfunctionalisierung oder einer anderen Verbindung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel A-B'-XR<sup>12</sup> (VII), worin R<sup>12</sup> eine geeignete Schutzgruppe, wie Methyl, tert-Butyl, Benzyl oder Trityl und A ein Halogenid, wie Iodid, Bromid oder in einigen Fällen Chlorid, ist, hergestellt werden. Daran anschließend folgt die Entfernung sämtlicher Schutzgruppen.

**[0037]** Viele solcher Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen sind der Fachwelt bekannt und können Verbindungen der Formel (II) bereitstellen, die Substituenten tragen, die durch R<sup>5</sup> beschrieben sind, wie COR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> oder CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, sowie Aryl-, Heteroaryl-, Alkenyl- oder Alkylgruppen, die gegebenenfalls mit R<sup>5</sup> substituiert sind. Siehe beispielsweise Syn. Comm. (1981) 11: 513; Tet. Lett (1987) 28: 5093; und J. Org. Chem. (1994) 59: 6502. Weitere, durch B und/oder R<sup>5</sup> beschriebene Gruppen können durch chemische Standardumwandlungen, die der Fachwelt bekannt sind, eingeführt werden.

**[0038]** Viele Verbindungen der allgemeinen Formel (II), (VI) und (VII) sind im Handel erhältlich oder können durch aromatische, heteroaromatische oder eine andere, der Fachwelt bekannte Standardchemie aus im Handel erhältlichen Materialien hergestellt werden.

**[0039]** Falls gewünscht, können die Zwischenstufen der allgemeinen Formel (VIII) und (IX)



durch Friedel-Crafts-Acylierung eines einfachen aromatischen Systems Ph-XH (X) mit Phthalsäure- oder Ma-

leinsäureanhydrid und anschließende Behandlung mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel ( $\text{H}_2\text{N}-\text{NHR}^2$ ) (XI) hergestellt werden.

**[0040]** Die Verbindungen der Formel (I) können auch durch gegenseitige Umwandlung von anderen Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden. So kann beispielsweise eine Verbindung der Formel (I), worin  $\text{R}^1$  eine  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylgruppe ist, durch Hydrierung (unter Verwendung von Palladium-auf-Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z. B. Ethanol) einer Verbindung der Formel (I), worin  $\text{R}^1$  eine  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenylgruppe ist, hergestellt werden. Außerdem kann eine Verbindung der Formel (I), worin  $\text{X S(O)}_{1-2}$  ist, durch Oxidation einer Verbindung der Formel (I), worin  $\text{X S}$  ist, hergestellt werden.

**[0041]** Die Carbonsäuren ( $\text{Y=OH}$ ) können unter Anwendung von der Fachwelt bekannten Verfahren in Ester ( $\text{Y=OR}^2$ ) oder Hydroxamsäuren ( $\text{Y=NHOH}$ ) übergeführt werden.

**[0042]** Beliebige Gemische von Endprodukten oder erhaltenen Zwischenstufen können auf der Grundlage der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile auf bekannte Weise, beispielsweise durch Chromatographie, Destillation, fraktionierte Kristallisation oder durch Bildung eines Salzes, falls unter Umständen angemessen oder möglich ist, in die reinen Endprodukte oder Zwischenstufen, aufgetrennt werden.

**[0043]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bezüglich der Stromelysine, Collagenasen und Gelatinasen *in vitro* Inhibitoraktivitäten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen auch eine *in vitro* Inhibition der TNF-Freisetzung, des TNF-Rezeptor-Shedding, des IL-6-Rezeptor-Shedding und des L-Selectin-Shedding.

**[0044]** Der 80 kD TNF-Rezeptor ( $\text{TNFR}_{80}$ ) wird an der Zelloberfläche proteolytisch abgespalten (Shedding) und setzt ein lösliches, Liganden-bindendes Rezeptorfragment frei. Interessanterweise wurde gezeigt, dass die Bearbeitung von  $\text{TNF}\alpha$  und das Shedding von  $\text{TNFR}_{80}$  in aktivierten T-Zellen gleichzeitig auftreten, was vermuten lässt, dass möglicherweise eine gemeinsame Protease beteiligt ist. Von Crowe et al., J. Exp. Med., (1995) 181: 1205 wurde gezeigt, dass ein synthetischer Inhibitor der TNF-Bearbeitung ebenfalls das Shedding von  $\text{TNFR}_{80}$  blockiert, was nahe legt, dass diese Prozesse während der T-Zellenaktivierung koordiniert reguliert werden können. Die Protease-Spaltstelle in pro-TNF(Ala-Val) ist nämlich auch in der extrazellulären Domäne von  $\text{TNFR}_{80}$  ( $\text{Ala}^{213}\text{-Val}^{214}$ ) an einer Stelle vorhanden, die mit dem festgestellten Molekulargewicht des abgespaltenen Rezeptorfragments im Einklang steht. Somit können die Metalloproteinase-Inhibitoren auf zwei Ebenen gleichzeitig einen Schutz vor den nachteiligen systemischen Auswirkungen von  $\text{TNF}\alpha$  bieten, erstens durch Verhinderung der Freisetzung von löslichem  $\text{TNF}\alpha$  und zweitens durch Blockierung der Akkumulation von abgespaltenem  $\text{TNFR}_{80}$ .

**[0045]** In Synergie mit TNF hemmen die Metalloproteinaseinhibitoren auch die Freisetzung des APO-1/Fas(CD95)-Liganden (APO-1L), der die Apoptose in empfindlichen Zielzellen auslöst. Das Shedding von APO-1/Fas (CD95), ein Typ-I-Transmembranglycoprotein (das der Nervenwachstumsfaktor/TNF-Rezeptor-Unterfamilie angehört), wird ebenfalls durch die bekannten Metalloproteinaseinhibitoren, allerdings nicht durch die gemeinsamen Inhibitoren von Serin/Cysteinproteasen, blockiert; siehe Mariani et al., Eur. J. Immunol., (1995) 25: 2303. Von mehreren anderen wichtigen Rezeptoren, die durch aktivierte T- und B-Zellen exprimiert werden, wurde ebenfalls gezeigt, dass sie durch Einwirkung von Metalloproteinasen von der Zelloberfläche abgespalten werden. Diese Enzyme, die kollektiv als Sheddases bekannt sind, sind die neuen Ziele für die Inhibitoren der Metalloproteinasen, einschließlich für die erfindungsgemäßen Verbindungen.

**[0046]** Die Aktivität und Selektivität der Verbindungen kann durch die Verwendung des geeigneten Enzym-Inhibitionstests, beispielsweise wie in den Beispielen A–M nachstehend beschrieben, bestimmt werden. Bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen besitzen eine selektive inhibitorische Aktivität, insbesondere eine Inhibition von MMP im wesentlichen ohne Inhibition der TNF-Freisetzung und verwandter Aktivitäten, wie vorstehend definiert. Dies kann von besonderem Wert sein, wo solche Aktivitäten mit vermindernden Nebenwirkungen einhergehen.

**[0047]** Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung von Patienten (einschließlich Mensch und/oder tierischen Säugern, die in der Molkerei-, Fleisch- oder Pelzindustrie oder als Haustiere gehalten werden), die an Beschwerden oder Krankheiten leiden, die dem Stromelysin zugeschrieben werden können, wie vorstehend beschrieben, und insbesondere ein Behandlungsverfahren, das die Verabreichung der Matrix-Metalloproteinase-Inhibitoren der Formel (I) als wirksame Bestandteile umfasst.

**[0048]** Demnach können die Verbindungen der Formel (I) unter anderem bei der Behandlung von Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis und bei Krankheiten und Indikationen, die aus der Überexpression dieser Ma-

trix-Metalloproteininasen, wie sie in bestimmten metastatischen Tumor-Zelllinien gefunden werden, resultieren, eingesetzt werden.

**[0049]** Wie vorstehend erwähnt, sind die Verbindungen der Formel (I) in der Human- oder Veterinärmedizin geeignet, da sie als Inhibitoren von TNF und MMPs wirksam sind. Demnach betrifft die Erfindung nach einem weiteren Aspekt:

**[0050]** Ein Verfahren zur Handhabung (womit die Behandlung oder Prophylaxe gemeint ist) von Krankheiten oder Zuständen, die durch TNF und/oder MMPs in Säugern, insbesondere in Menschen, vermittelt werden, wobei das Verfahren die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I), vorstehend, oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an den Säuger umfasst; und eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin, insbesondere zur Handhabung (womit die Behandlung oder Prophylaxe gemeint ist) von Krankheiten oder Zuständen, die durch TNF und/oder MMPs vermittelt werden; und die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Mittels zur Handhabung (womit die Behandlung oder Prophylaxe gemeint ist) von Krankheiten oder Zuständen, die durch TNF und/oder MMPs vermittelt werden.

**[0051]** Die Krankheit oder die Zustände, auf die oben Bezug genommen wurde, umfassen entzündliche Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Erkrankungen, die einen Gewebeabbau einschließen, wie rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Osteoporose, Neurodegeneration, Alzheimer-Krankheit, Schlaganfall, Vasculitis, Morbus Crohn, ulcerative Colitis, Multiple Sklerose, Periodontitis, Gingivitis und diejenigen, die einen Gewebeabbau einschließen, wie Knochenresorption, Haemorrhagie, Koagulation, Akutphasen-Reaktion, Kachexie, Anorexie, akute Infektionen, HIV-Infektionen, Fieber, Schockzustände, Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktionen, dermatologische Zustände, operative Wundheilung, Psoriasis, atopische Dermatitis, Epidermolysis bullosa, Tumorwachstum, Angiogenese und Invasion durch Sekundärmetastasen, ophthalmologische Erkrankung, Retinopathie, korneale Ulzeration, Reperfusionsverletzung, Migräne, Meningitis, Asthma, Rhinitis, allergische Konjunktivitis, Ekzem, Anaphylaxie, Restenose, kongestives Herzversagen, Endometriose, Artherosklerose, Endosklerose und Aspirin-unabhängige Antithrombose.

**[0052]** Zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, Osteoarthritis und bei Krankheiten und Indikationen, die aus der Überexpression von Matrix-Metallocproteininasen, wie sie in bestimmten metastatischen Tumorzelllinien oder bei anderen Krankheiten vorkommen, die durch Matrix-Metallocproteininasen oder erhöhte TNF-Produktion vermittelt werden, resultieren, können die Verbindungen der Formel (I) oral, topisch, parenteral, durch Inhalationsspray oder rektal in Dosierungseinheitsformulierungen verabreicht werden, die nicht-toxische pharmazeutisch verträgliche Träger, Hilfsstoffe und Vehikel enthalten. Der Begriff parenteral, wie hier verwendet, umfasst subkutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre, intrasternale Injektions- oder Infusionstechniken. Zusätzlich zu der Behandlung warmblütiger Tiere, wie Mäuse, Ratten, Pferde, Vieh, Schafe, Hunde, Katzen, etc., sind die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Menschen wirksam.

**[0053]** Die pharmazeutische Zusammensetzung, die den Wirkstoff enthält, kann in einer zur oralen Verwendung geeigneten Form vorliegen, beispielsweise als Tabletten, Lutschpastillen, Pastillen, wässrige oder ölige Suspensionen, dispergierbare Pulver oder Granulatkörper, Emulsionen, harte oder weiche Kapseln oder Sirupe oder Elixiere. Die zur oralen Verwendung beabsichtigten Zusammensetzungen können durch jedes aus der Technik zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen bekannte Verfahren hergestellt werden, und solche Zusammensetzungen können ein oder mehrere Mittel enthalten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Süßstoffen, Aromastoffen, Farbmitteln und Konservierungsmitteln, um pharmazeutisch elegante und wohlschmeckende Präparationen bereitzustellen. Tabletten enthalten den Wirkstoff in einem Gemisch mit nicht-toxischen, pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen, die zur Herstellung von Tabletten geeignet sind. Diese Hilfsstoffe können beispielsweise inerte Verdünnungsmittel, wie Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat; Granulierungs- und Zerfallshilfen, beispielsweise Maisstärke oder Alginsäure; Bindemittel, beispielsweise Stärke, Gelatine oder Akaziengummi und Gleitmittel, beispielsweise Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talk, sein. Die Tabletten können unbeschichtet sein, oder sie können durch bekannte Techniken zur Verzögerung von Zerfall und Absorption im Gastrointestinaltrakt beschichtet sein und dadurch über einen langen Zeitraum eine verzögerte Wirkung bereitstellen. Beispielsweise kann ein Zeitverzögerungsmaterial, wie Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat, eingesetzt werden. Sie können auch durch die in den US-Patentschriften 4 256 108; 4 166 452; und 4 265 874 beschriebenen Verfahren unter Bildung osmotischer therapeutischer Tabletten zur kontrollierten Freisetzung beschichtet werden.

**[0054]** Die Formulierungen zur oralen Anwendung können auch als Hartgelatinekapseln, wo der Wirkstoff mit

einem inerten festen Verdünnungsmittel, beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin, vermischt ist, oder als Weichgelatinekapseln, wo der Wirkstoff mit Wasser oder einem öligen Medium, beispielsweise Erdnussöl, Flüssigparaffin oder Olivenöl, vermischt ist, dargereicht werden.

**[0055]** Wässrige Suspensionen enthalten die wirksamen Materialien in einem Gemisch mit zur Herstellung der wässrigen Suspensionen geeigneten Hilfsstoffen. Solche Hilfsstoffe sind Suspensionsmittel, beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumalginatpolyvinylpyrrolidon, Tragacanth und Akaciengummi; die Dispersions- oder Netzmittel können ein natürlich vorkommendes Phosphatid sein, beispielsweise Lecithin oder Kondensationsprodukte eines Alkylenoxids mit Fettsäuren, beispielsweise Polyoxyethylenstearat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit langketten aliphatischen Alkoholen, beispielsweise Heptadecaethylenoxycetanol, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit Teilestern, die sich von Fettsäuren, und einem Hexitol, wie Polyoxyethylen, ableiten, mit Teilestern, die sich von Fettsäuren und Hexitolanhydriden ableiten, beispielsweise Polyoxyethylensorbitanmonooleat. Die wässrigen Suspensionen können auch einen oder mehrere Konservierungsstoffe, beispielsweise Ethyl- oder n-Propyl-p-hydroxybenzoat, ein oder mehrere Farbmittel, ein oder mehrere Aromastoffe und ein oder mehrere Süßstoffe, wie Sacharose oder Sacharin, enthalten.

**[0056]** Ölsuspensionen können durch Suspendieren des Wirkstoffs in einem Pflanzenöl, beispielsweise Erdnussöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosöl, oder in einem Mineralöl, wie Flüssigparaffin, formuliert werden. Die Ölsuspensionen können ein Verdickungsmittel, beispielsweise Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten. Süßstoffe, wie diejenigen, die vorstehend aufgeführt sind, und Aromastoffe können unter Bereitstellung einer wohlgeschmeckenden oralen Präparation zugesetzt werden. Diese Zusammensetzungen können durch die Zugabe eines Antioxidans, wie Ascorbinsäure, konserviert werden.

**[0057]** Die dispersierbaren Pulver und Granulatkörper, die zur Herstellung einer wässrigen Suspension durch Zugabe von Wasser geeignet sind, stellen den Wirkstoff in einem Gemisch mit einem Dispersions- oder Netzmittel, Suspensionsmittel und einem oder mehreren Konservierungsstoffen bereit. Geeignete Dispersions- oder Netzmittel und Suspensionsmittel sind beispielhaft aufgeführt, beispielsweise können auch Füllstoffe, Aromastoffe und Farbmittel vorhanden sein.

**[0058]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch in Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen. Die ölige Phase kann ein Pflanzenöl, beispielsweise Olivenöl oder Erdnussöl oder ein Mineralöl, beispielsweise Flüssigparaffin, oder Gemische von diesen sein. Geeignete Emulgiermittel können natürlich vorkommende Gummen, beispielsweise Akaciengummi oder Tragacanth, natürlich vorkommende Phosphatide, beispielsweise Sojabohnen, Lecithin und Ester oder Teilester, die sich von Fettsäuren und Hexitolanhydriden ableiten, beispielsweise Sorbitanmonooleat, und die Kondensationsprodukte der Teilester mit Ethylenoxid, beispielsweise Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sein. Die Emulsionen können auch Süß- und Aromastoffe enthalten.

**[0059]** Die Sirupe und Elixiere können mit Süßstoffen formuliert sein, beispielsweise Glycerin, Propylenglycol, Sorbit oder Sacharose. Solche Formulierungen können auch ein Demulcens, einen Konservierungs- und Aromastoff und Farbmittel enthalten. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch in Form einer sterilen injizierbaren, wässrigen oder öligen Suspension vorliegen. Diese Suspension kann nach der bekannten Technik unter Verwendung der vorstehend erwähnten geeigneten Dispersions- oder Netzmittel und Suspensionsmittel formuliert werden. Die sterile injizierbare Präparation kann auch in einer sterilen injizierbaren Lösung oder Suspension in einem nicht toxischen, parenteral verträglichen Verdünnungs- oder Lösungsmittel, beispielsweise als Lösung in 1,3-Butandiol, vorliegen. Unter den verträglichen Hilfsstoffen und Lösungsmitteln, die eingesetzt werden können, sind Wasser, Ringer's Lösung und isotone Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden üblicherweise sterile, nicht flüssige Öle als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium eingesetzt. Für diesen Zweck kann jedes milde, nicht flüssige Öl, einschließlich von synthetischen Mono- oder Diglyceriden eingesetzt werden. Zusätzlich finden Fettsäuren, wie Ölsäure, bei der Herstellung von Injektionslösungen Anwendung.

**[0060]** Die Verbindungen der Formel (I) können auch in Form von Suppositorien zur rektalen Verabreichung des Arzneimittels verabreicht werden. Die Zusammensetzungen können durch Mischen des Arzneimittels mit einem geeigneten, nicht reizenden Hilfsstoff, der bei gewöhnlichen Temperaturen fest, allerdings bei Rektaltemperatur flüssig ist, hergestellt werden, und sie schmelzen darum im Rektum unter Freisetzung des Arzneimittels. Solche Materialien sind Kakaobutter und Polyethylenglycole.

**[0061]** Zur topischen Anwendung werden Cremes, Salben, Gele, Lösungen oder Suspensionen etc. einge-

setzt, die die Verbindungen der Formel (I) enthalten. Für die Zwecke dieser Beschreibung umfasst die topische Anwendung Mundspülungen und Gurgellösungen.

**[0062]** Bei der Behandlung der oben angegebenen Zustände sind Dosierungsniveaus in der Größenordnung von etwa 0,05 mg bis etwa 140 mg/kg Körpergewicht/Tag (etwa 2,5 mg bis etwa 7 g/Patient/Tag) geeignet. Beispielsweise kann eine Entzündung durch Verabreichung von etwa 0,01 bis 50 mg der Verbindung/kg/Körpergewicht/Tag (etwa 0,5 mg bis etwa 3,5 g/Patient/Tag) wirksam behandelt werden.

**[0063]** Die Menge des Wirkstoffs, der mit den Trägermaterialien unter Herstellung einer Einzeldosierungsform kombiniert werden kann, variiert in Abhängigkeit von dem behandelten Wirt und der bestimmten Verabreichungsweise. Beispielsweise kann eine Formulierung, die zur oralen Verabreichung an Menschen beabsichtigt ist, von etwa 5 bis etwa 95% der Gesamtzusammensetzung variieren.

**[0064]** Dosierungseinheitsformen enthalten in der Regel etwa 1 mg bis etwa 500 mg Wirkstoff.

**[0065]** Allerdings hängt das spezifische Dosisniveau für einen bestimmten Patienten selbstverständlich von einer Vielzahl von Faktoren ab, einschließlich Aktivität der bestimmten eingesetzten Verbindung, Alter, Körpergewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, Geschlecht, Ernährungsgewohnheit, Zeit der Verabreichung, Verabreichungsweg, Ausscheidungsrate, Arzneimittelkombination und Schwere der bestimmten Krankheit, die der Therapie unterzogen wird.

**[0066]** Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

**[0067]** In den Beispielen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
LPS	Lipopolysaccharid
ELISA	Enzymimmunosorbens-Assay
EDC	1-Ethyl-2-dimethylaminopropylcarbodiimid
RT	Raumtemperatur

#### Zwischenstufe 1: 1-(2-Bromethyl)-3,4,4-trimethylhydantoin

**[0068]** Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 1,7 g) wurde einer Lösung von 3,4,4-Trimethylhydantoin (5,5 g) in DMF (20 ml) bei Raumtemperatur zugesetzt. Das Gemisch wurde 30 min gerührt, anschließend wurde Dibromethan (3,5 ml) zugetropft, und die Lösung wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde zu Wasser (200 ml) gegeben und mit Diethylether extrahiert. Die etherische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und eingedampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei mit Diethylether unter Erhalt der Titelverbindung (4,2 g, 50%) als farbloser Feststoff eluiert wurde.  
TLC-R<sub>f</sub> 0,5 (Diethylether).

#### Zwischenstufe 2: 4-Acetylsulfanyltetrahydropyran

**[0069]** Diethylazodicarboxylat (7,24 ml) wurde einer gerührten Lösung von Triphenylphosphin (12,1 g) in THF (80 ml) zugesetzt und bei Raumtemperatur 10 min gerührt. Thioessigsäure (3,29 ml) und Tetrahydro-4H-pyran-4-ol (2,3 g) wurden zugesetzt (VORSICHT: exotherm), und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur weitere 18 h gerührt. Nach Entfernung des THF unter verminderter Druck ergab Röhren mit Hexan (50 ml) und Wasser (50 ml) einen Niederschlag, der durch Filtration entfernt wurde. Das zweiphasige Filtrat wurde getrennt und die wässrige Phase einmal mit Hexan (50 ml) extrahiert. Die vereinigten Hexanextrakte wurden mit Wasser (30 ml), Salzlösung (10 ml) gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und eingedampft, wobei eine gelbe Flüssigkeit (2,73 g) zurückblieb. Die Reinigung durch Chromatographie über Kieselgel, wobei mit Hexan/Diethylether (10 : 1) eluiert wurde, lieferte die Titelverbindung als blassgelbe Flüssigkeit (0,98 g, 27%).  
TLC-R<sub>f</sub> 0,20 (Hexan/Diethylether (10 : 1)).

#### Zwischenstufe 3: Tetrahydropyran-4-thiol

**[0070]** Natriumborhydrid (0,278 g) wurde einer gerührten Lösung von Zwischenstufe 2 in Methanol (15 ml) bei 0°C unter Stickstoff zugesetzt. Nach 2 h wurde eine weitere Portion Natriumborhydrid (0,370 g) zugesetzt, und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und weitere 18 h gerührt. Die Reaktion wurde anschließend mit 1 M Chlorwasserstoffsäure (50 ml) gestoppt und mit Diethylether (2 × 30 ml) extrahiert. Die

vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (10 ml) gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und unter Bereitstellung der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit (0,472 g, 60%) in vacuo konzentriert.  
TLC- $R_f$  0,70 (Hexan/Ethylacetat (3 : 1)).

#### Zwischenstufe 4: 1-Benzoyl-4-brompiperidin

**[0071]** Benzoylchlorid (1,41 g), gefolgt von Triethylamin (2,2 g, 2,2 Äq.) wurde einer Lösung von 4-Brompiperidinhydrobromid (2,45 g) in THF (30 ml) bei 0°C zugesetzt. Die Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (100 ml) gelöst, mit Wasser, 1 M HCl und gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung als farbloses Öl (2,76 g, 100%) eingedampft.  
TLC- $R_f$  0,55 (Ether).

#### Zwischenstufe 5: 1-Benzoyl-4-(acetylsulfanyl)piperidin

**[0072]** Kaliumthioacetat (2,3 g) wurde einer Lösung von Zwischenstufe 4 in DMF (50 ml) bei Raumtemperatur zugesetzt. Das Gemisch wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, anschließend zu Wasser gegeben und mit Ether extrahiert. Das Lösungsmittel wurde mit Wasser und Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung als blass bernsteinfarbenes Öl (2,6 g, 100%) eingedampft.  
TLC- $R_f$  0,45 (Ether).

#### Zwischenstufe 6: 1-Benzoylpiperidin-4-thiol

**[0073]** Eine Lösung der Thioacetat-Zwischenstufe 5 (2,6 g) in Methanol (100 ml) wurde mit Natriumborhydrid (1,2 g) behandelt, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt, anschließend eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgelöst. Die Lösung wurde mit fester Citronensäure angesäuert und mit Dichlormethan (2 × 100 ml) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung als braunes Öl (2,0 g) eindampft.  
TLC- $R_f$  0,30 (Ether).

#### Zwischenstufe 7: 1-tert-Butyloxycarbonyl-4-brompiperidin

**[0074]** Eine Lösung von Di-tert-butylcarbonat (4,4 g) in Dichlormethan, gefolgt von Triethylamin (5,1 g), wurde einer Suspension von 4-Brompiperidinhydrobromid (5 g) in Dichlormethan (100 ml) bei 0°C zugesetzt. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser, 0,5 M HCl und gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung als farbloses Öl (5,3 g, 99%) eingedampft.  
TLC- $R_f$  0,70 (Ether).

#### Zwischenstufe 8: 1-tert-Butyloxycarbonyl-4-(acetylsulfanyl)piperidin

**[0075]** Kaliumthioacetat (4,4 g) wurde einer Lösung von Zwischenstufe 7 (5,3 g) in DMF (100 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde 4 h auf 100°C erhitzt, anschließend abgekühlt und zu Wasser gegeben. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert und das Lösungsmittel anschließend mit Wasser und Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung (5,10 g, 96%) eingedampft.  
TLC- $R_f$  0,60 (Ether).

#### Zwischenstufe 9: Dibenzyl-2-(3-phthalimidopropyl)malonat

**[0076]** Eine Lösung von Dibenzylmalonat (20 g) in wasserfreiem THF (200 ml) wurde bei 0°C mit Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 3,1 g) behandelt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und 30 min unter Stickstoff gerührt. Sodann wurde das Gemisch mit einer Lösung von N-(3-Brompropyl)phthalimid (20,5 g) in THF (100 ml) behandelt und 12 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktion gekühlt, filtriert und das Filtrat in vacuo eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (200 ml) und gesättigtem wässrigen Ammoniumchlorid (150 ml) verteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (100 ml), Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ), filtriert und das Filtrat in vacuo eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit 20% Ethylacetat in Hexan unter Erhalt der Titelverbindung (17,5 g, 50%) als weißer Feststoff eluiert wurde.  
TLCR<sub>f</sub> 0,16 (20% Ethylacetat-Hexan).

**[0077]** Gleichermaßen hergestellt wurden:

Zwischenstufe 10: Dibenzyl-(2-(3,4,4-trimethylhydantoin-1-yl)ethyl)malonat

**[0078]** Aus Dibenzylmalonat (4,8 g) und Zwischenstufe 1 (4,2 g) als farbloses Öl (7,2 g, 100%).  
TLC-R<sub>f</sub> 0,4 (Diethylether).

Zwischenstufe 11: Dibenzyl-(3-phenylpropyl)malonat

**[0079]** Aus Dibenzylmalonat (30 g) und 1-Brom-3-phenylpropan (21 g) als farbloses Öl (34 g, 80%).  
TLC-R<sub>f</sub> 0,48 (20% Ethylacetat-Hexan).

Zwischenstufe 12: 2-Methylen-5-phthalimidopentansäure

**[0080]** Eine Lösung von Zwischenstufe 9 (16,75 g) in Dioxan (200 ml) wurde mit 10% Palladium-auf-Kohle (1,7 g) behandelt und bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme bei Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration über Celite® entfernt und das Filtrat bei Raumtemperatur mit Piperidin (3,2 g) behandelt. Nach 30 min wurde die Reaktion mit Formaldehyd (37% Lösung in Wasser, 15 ml) behandelt, 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 2 h auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde gekühlt, das Lösungsmittel in vacuo entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (200 ml) und 10% wässriger Citronensäure (100 ml) verteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (100 ml), Salzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat in vacuo eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit 40% Ethylacetat in Hexan unter Erhalt der Titelverbindung (12,2 g, 70%) als weißer Feststoff eluiert wurde.  
TLC-R<sub>f</sub> 0,44 (50% Ethylacetat-Hexan).

**[0081]** Gleichermaßen wurden hergestellt:

Zwischenstufe 13: 2-Methylen-4-(3,4,4-trimethylhydantoin-1-yl)butansäure

**[0082]** Aus Zwischenstufe 10 (7,2 g) als farbloser Feststoff (1,5 g, 37%).  
TLC-R<sub>f</sub> 0,35 (Ethylacetat).

Zwischenstufe 14: 2-Methylen-5-phenylpentansäure

**[0083]** Aus Zwischenstufe 11 (17,6 g) als farbloses Öl (5,0 g, 60%).  
TLC-R<sub>f</sub> 0,31 (20% Ethylacetat-Hexan).

Zwischenstufe 15: 2-Brommethyl-5-phthalimidopentansäure

**[0084]** Zwischenstufe 12 (1,0 g) wurde mit 45% Bromwasserstoff in Essigsäure (30 ml) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 3 h wurde die Lösung in Wasser (300 ml) gegossen und das Produkt mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser (100 ml), Salzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat in vacuo eingedampft. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 × 10 ml) unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Feststoff (1,3 g, 100%) azeotrop getrocknet.  
TLC-R<sub>f</sub> 0,34 (50% Ethylacetat-Hexan).

**[0085]** Gleichermaßen wurde hergestellt:

Zwischenstufe 16: 2-Brommethyl-5-phenylpentansäure

**[0086]** Aus Zwischenstufe 14 (3,4 g) als farbloses Öl (4,2 g, 87%).  
TLC-R<sub>f</sub> 0,32 (20% Ethylacetat-Hexan).

Zwischenstufe 17: Methyl-2-(Brommethyl)-5-phenylpentanoat

**[0087]** Zwischenstufe 16 (5,0 g) wurde mit einer Lösung von Diazomethan in Diethylether behandelt. Die Entfernung des Lösungsmittels in vacuo ergab die Titelverbindung als farbloses Öl (5,2 g, 100%).  
TLC-R<sub>f</sub> 0,31 (5% Ethylacetat-Hexan).

## Zwischenstufe 18: Methyl-2-Acetylsulfanyl methyl-5-phenylpentanoat

**[0088]** Eine Lösung von Zwischenstufe 17 in DMF wurde mit Kaliumthioacetat (6,0 g) 18 h bei 60°C behandelt. Das Gemisch wurde zu Wasser gegeben und mit Ether extrahiert, anschließend wurde das Lösungsmittel mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung als braunes Öl (8,5 g, 90%) eingedampft.

TLC-R<sub>f</sub> 0,80 (Ether).

## Zwischenstufe 19: Methyl-2-Chlorsulfonylmethyl-5-phenylpentanoat

**[0089]** Chlor wurde 30 min durch eine Suspension von Zwischenstufe 18 (0,7 g) in Eiswasser (20 ml) geleitet. Sodann wurde die gelbe Suspension mit Dichlormethan extrahiert, und das Lösungsmittel wurde mit Wasser, Natriummetabisulfit und Salzlösung gewaschen, anschließend getrocknet und unter Erhalt der Titelverbindung (0,7 g, 100%) als farbloses Öl eingedampft.

TLC-R<sub>f</sub> 0,45 (Ether).

## Zwischenstufe 20: 1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-thiol

**[0090]** Natriumborhydrid (5,0 g) wurde einer Lösung von Zwischenstufe 8 (5,1 g) in Methanol (200 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und sodann in vacuo eingedampft. Der Rückstand wurde sorgfältig in Wasser gelöst und Citronensäure zugesetzt (5,0 g). Das Produkt wurde mit Dichlormethan (2 × 100 ml) extrahiert, die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Filtrat wurde unter Erhalt der Titelverbindung als blassgelbes Öl (4,70 g, 98%) in vacuo eingedampft.

TLC-R<sub>f</sub> 0,40 (Ether).

## Zwischenstufe 21: 2-(4-Benzoylphenylsulfanyl methyl)-5-phthalimidopentansäure

**[0091]** Eine Lösung von Zwischenstufe 15 (1,0 g) in THF (20 ml) wurde 5 min mit Stickstoff gespült und mit Zwischenstufe 15 (0,7 g) und Triethylamin (1,0 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 24 h gerührt und sodann das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (100 ml) und Wasser (100 ml) verteilt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert, die Extrakte vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde in vacuo eingedampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei unter Erhalt der Titelverbindung (0,5 g, 35%) als klarer Gummi mit 50% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde.

TLC-R<sub>f</sub> 0,33 (50% Ethylacetat-Hexan).

## Zwischenstufe 22: 2-(Furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl-5-phenylpentansäure

**[0092]** Kalium-tert-butoxid (415 mg) wurde einer gerührten Lösung von Furfurylthiol (0,186 ml) in Dichlormethan (20 ml) bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre zugesetzt. Das Gemisch wurde 3 min gerührt, bevor eine Lösung von Zwischenstufe 37 (500 mg) in Dichlormethan (5 ml) zugesetzt wurde. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und 6 h gerührt, bevor es in HCl (0,5 M, 100 ml) gegossen wurde. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen und getrocknet ( $MgSO_4$ ). Das Lösungsmittel wurde unter Erhalt der Titelverbindung als gelbes Öl (560 mg, 99%) in vacuo entfernt.

TLC-R<sub>f</sub> 0,3 (4 : 1 Hexan-Ethylacetat).

**[0093]** Gleichermaßen wurde hergestellt:

## Zwischenstufe 23: 5-Phenyl-2-[(tetrahydropyran-4-ylsulfanyl)methyl]-pentansäure

**[0094]** Aus Zwischenstufe 3 (0,40 g) und Zwischenstufe 16 (0,700 g) als blassgelbes Öl (0,99 g, 94%).

TLC-R<sub>f</sub> 0,50 (Hexan/Diethylether (1 : 1)).

MS 373 ( $M + NH_4^+$ )

## Zwischenstufe 24: 2-(2-Phenylethylsulfanyl methyl)-5-phenylpentansäure

**[0095]** Kaliumhexamethyldisilazid (0,5 M in Toluol, 20 ml) wurde einer Lösung von Phenethylmercaptan (0,7 g) in THF (50 ml) bei -78°C zugesetzt, und die Lösung wurde 10 min gerührt, anschließend wurde eine Lösung der Zwischenstufe 16 (1,4 g) in THF (10 ml) zugetropft, und das Gemisch wurde unter Aufwärmen auf Raum-

temperatur 3 h gerührt. Das Gemisch wurde zu Wasser gegeben, und die Lösung wurde mit Diethylether gewaschen, mit Essigsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Die etherische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei unter Erhalt der Titelverbindung 1,30 g, 78% als farbloses Öl mit 20% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde.

TLC-R<sub>f</sub> 0,3 (20% Ethylacetat-Hexan).

**[0096]** Gleichermaßen hergestellt wurden:

Zwischenstufe 25: 2-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)sulfanylmethyl-5-phenylpentansäure

**[0097]** Aus Zwischenstufe 6 (2,0 g) und Zwischenstufe 16 (2,0 g) als farbloses Öl (1,6 g).

TLC-R<sub>f</sub> 0,34 (Ether).

Zwischenstufe 26: 2-((1-tert-Butyloxycarbonyl)piperidin-4-yl)sulfanylmethyl-5-phenylpentansäure

**[0098]** Aus Zwischenstufe 20 (4,2 g) und Zwischenstufe 16 (5,2 g) als farbloses Öl (4,5 g, 53%).

TLC-R<sub>f</sub> 0,3 (Ethylether/Hexane).

Zwischenstufe 27: 2-(4-Benzoylphenylsulfonylmethyl)-5-phthalimidopentansäure

**[0099]** Eine Lösung von Zwischenstufe 21 (0,4 g) in Methanol (50 ml) wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von Oxone® (0,52 g) in Wasser (10 ml) behandelt. Das Gemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt und das organische Lösungsmittel in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit Salzlösung (40 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde in vacuo eingedampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Feststoff (0,37 g, 87%) mit 2% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde.

TLC-R<sub>f</sub> 0,24 (2% Methanol-Dichlormethan).

MS 506 MH<sup>+</sup>

**[0100]** Gleichermaßen wurden hergestellt:

Zwischenstufe 28: 5-Phenyl-2-((tetrahydropyran-4-ylsulfonyl)methyl)-pentansäure

**[0101]** Aus Zwischenstufe 23 (0,99 g) als wachsartiger, weißer Feststoff (0,62 g, 57%).

TLC-R<sub>f</sub> 0,10 (Ethylacetat/Hexan/Essigsäure (49 : 49 : 2)).

Zwischenstufe 29: 2-((1-Benzoylpiperidin-4-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure

**[0102]** Aus Zwischenstufe 25 (1,6 g) als weißer Feststoff (1,05 g, 26%).

TLC-R<sub>f</sub> 0,57 (EtOAc).

MS 443 (M<sup>+</sup>)

Zwischenstufe 30: 2-((1-tert-Butyloxycarbonylpiperidin-4-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure

**[0103]** Oxon® (13 g) wurde einer Lösung von Zwischenstufe 26 (4,5 g) und Natriumacetat (5 g) in Methanol (200 ml) und Wasser (50 ml) bei Raumtemperatur zugesetzt, und das Gemisch wurde 18 h gerührt, anschließend eingedampft, mit Wasser verdünnt und das Produkt unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Feststoff (3,50 g, 75%) durch Filtration gesammelt.

TLC-R<sub>f</sub> 0,35 (EtOAc).

MS 439 (M<sup>+</sup>)

Zwischenstufe 31: Methyl-2-((pyrrolidin-1-yl)sulfonylmethyl)-5-phenyl-pentanoat

**[0104]** Pyrrolidin (0,2 ml) wurde einer Lösung von Zwischenstufe 19 (0,7 g) und Triethylamin (0,5 ml) in Dichlormethan (20 ml) bei -10°C zugesetzt, und die Lösung wurde 18 h gerührt, anschließend mit Wasser, Natriumbicarbonat und 0,5 M HCl gewaschen. Das Lösungsmittel wurde getrocknet und eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt, wobei unter Erhalt der Titelverbindung als farbloses Öl (0,16 g, 25%) mit 40% Ether/Hexanen eluiert wurde.

TLC-R<sub>f</sub> 0,28 (40% Ether/Hexane).

Zwischenstufe 32: 2-((Pyrrolidin-1-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure

**[0105]** Lithiumhydroxid (100 mg) wurde einer Lösung der Ester-Zwischenstufe 31 (0,16 g) in Methanol (5 ml) THF (10 ml) und Wasser (5 ml) zugesetzt, und die Lösung wurde 6 h gerührt, anschließend in vacuo eingedampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Ether gewaschen, anschließend mit Citronensäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanextrakte wurden vereinigt und mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Erhalt des Rohprodukts eingedampft. Das Material wurde durch Flashchromatographie gereinigt, wobei unter Erhalt der Titelverbindung als farbloses Öl (60 mg, 40%) mit 60% Ether/Hexanen eluiert wurde.

TLC-R<sub>f</sub> 0,40 (60% Ether/Hexane).

Zwischenstufe 33: 2-(4-Benzoylphenylsulfonylmethyl)-5-phthalimidopentansäure-N-hydroxyamid

**[0106]** Eine Lösung von Zwischenstufe 27 (0,1 g) in wasserfreiem THF (10 ml) wurde bei Raumtemperatur mit O-(tert-Butyldimethylsilyl)hydroxylamin (0,032 g) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (0,042 g) behandelt. Das Gemisch wurde 24 h gerührt und das organische Lösungsmittel in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser (30 ml) und Ethylacetat (50 ml) verteilt. Die organischen Extrakt wurden mit Salzlösung (40 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde in vacuo eingedampft und der Rückstand in THF (10 ml) gelöst. Die Lösung wurde bei 0°C mit einer 1,0 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF (1,0 ml) behandelt und 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (50 ml) und Wasser (40 ml) verteilt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (20 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat in vacuo eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Feststoff (0,06 g, 58%) mit 2% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde.

TLC-R<sub>f</sub> 0,74 (Ethylacetat).

MS 521 MH<sup>+</sup>

**[0107]** Gleichermaßen wurden hergestellt:

Beispiel 1: 5-Phenyl-2-((tetrahydropyran-4-yl-sulfonyl)methyl)-pentansäure-N-hydroxyamid

**[0108]** Aus Zwischenstufe 28 (0,60 g) als weißer Feststoff (0,40 g, 65%).

TLC-R<sub>f</sub> 0,20 (Ethylacetat/Hexan (5 : 1) mit Spuren von Essigsäure).

MS 373 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

Beispiel 2: 2-((1-Benzoylpiperidin-4-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure-N-hydroxyamid

**[0109]** Aus Zwischenstufe 29 (1,05 g) als weißer Feststoff (0,85 g, 80%).

TLC-R<sub>f</sub> 0,43 (7% MeOH/Dichlormethan).

MS 458 (M<sup>+</sup>).

Beispiel 3: 2-((1-tert-Butyloxycarbonylpiperidin-4-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure-N-hydroxyamid

**[0110]** Aus Zwischenstufe 30 (3,5 g) als weißer Schaum (2,40 g, 66%).

TLC-R<sub>f</sub> 0,7 (7% MeOH/Dichlormethan).

MS 454 (M<sup>+</sup>).

Beispiel 4: 2-((Pyrrolidin-1-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure-N-hydroxamid

**[0111]** Aus Zwischenstufe 32 (60 mg) als farbloser Feststoff (30 mg, 50%).

TLC-R<sub>f</sub> 0,40 (7% MeOH/Dichlormethan).

MS 340 (M<sup>+</sup>).

Beispiel 5: 2-((Piperidin-4-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure-N-hydroxamidtrifluoracetat

**[0112]** Trifluoressigsäure (20 ml) wurde einer Lösung der Säure von Beispiel 3 (2,4 g) in Dichlormethan (20 ml) bei Raumtemperatur zugesetzt, und die Lösung wurde 2 h gerührt, anschließend in vacuo eingedampft und der Rückstand mit Toluol (2 × 50 ml) azeotrop gemacht. Anschließend wurde der resultierende Feststoff durch

Zugabe von Ether unter Erhalt der Titelverbindung (1,54 g, 65%) aus Methanol ausgefällt.  
 TLC-R<sub>f</sub> 0,25 (10% MeOH/Dichlormethan 2% NH<sub>4</sub>OH).  
 MS 323 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 6: 2-((1-Benzylpiperidin-4-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure-N-hydroxamid

[0113] Natriumtriacetoxyborhydrid (0,22 g) wurde einer Lösung von Beispiel 5 (0,23 g), Triethylamin (60 mg) und Benzaldehyd (106 mg) in einem Gemisch von Dichlormethan (10 ml) und Methanol (2 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 6 h gerührt, anschließend in vacuo eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Das organische Lösungsmittel wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt, wobei unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Feststoff (60 mg, 25%) mit 6% MeOH in Dichlormethan und 1% NH<sub>4</sub>OH eluiert wurde.  
 TLC-R<sub>f</sub> 0,35 (6% MeOH/Dichlormethan 1% NH<sub>4</sub>OH).  
 MS 445 (M<sup>+</sup>).

[0114] Gleichermaßen wurde hergestellt:

Beispiel 7: 2-((1-(4-Cyanobenzyl)piperidin-4-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure-N-hydroxyamid

[0115] Aus Beispiel 5 (0,23 g) und 4-Cyanobenzaldehyd (65 mg) als weißer Feststoff (35 mg, 14%).  
 TLC-R<sub>f</sub> 0,40 (6% MeOH/Dichlormethan).  
 MS 470 (MH<sup>+</sup>).

#### Beispiel A

##### Collagenase-inhibitorische Aktivität

[0116] Die Eignung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Inhibitoren von Collagenase zu wirken wurde durch die Verfahrensweise von Cawston und Barrett, (Anal. Biochem., 99: 340–345, 1979) bestimmt, wobei eine 1 mM Lösung des zu testenden Inhibitors oder Verdünnungen davon bei 37°C 16 h mit Collagen und Collagenase (gepuffert mit 50 mM Tris, pH 7,6, enthaltend 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,05% Brij 35, 60 mM NaCl und 0,02% NaN<sub>3</sub>) inkubiert wurden. Das Collagen war acetyliertes <sup>3</sup>H- oder <sup>14</sup>C-Collagen, das durch das Verfahren von Cawston und Murphy (Methods in Enzymology, 80: 711, 1981) hergestellt wurde. Die Wahl der radioaktiven Markierung veränderte die Fähigkeit der Collagenase zum Abbau des Collagensubstrats nicht. Die Proben wurden unter Sedimentation des unverdauten Collagens zentrifugiert, und ein Aliquot des radioaktiven Überstands wurde zum Test auf einem Scintillationszähler als Maß für die Hydrolyse entnommen. Die Collagenaseaktivität in Gegenwart von 1 mM Inhibitor oder einer Verdünnung davon wurde mit der Aktivität in einer Kontrolle, in der der Inhibitor fehlte, verglichen, und die Ergebnisse als die Inhibitorkonzentration angegeben, die 50% Inhibition der Collagenase (IC<sub>50</sub>) bewirkte.

#### Beispiel B

##### Stromelysin-inhibitorische Aktivität

[0117] Die Eignung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Stromelysin-Inhibitoren zu wirken wurde unter Anwendung der Verfahrensweise von Nagase et al (Methods in Enzymology Bd. 254, 1994) bestimmt, wobei eine 0,1 mM Lösung des zu testenden Inhibitors oder Verdünnungen davon bei 37°C 16 h mit Stromelysin und <sup>3</sup>H-Transferrin (gepuffert mit 50 mM Tris, pH 7,6, enthaltend 10 mM CaCl<sub>2</sub>, 150 M NaCl, 0,05% Brij 35 und 0,02% NaN<sub>3</sub>) inkubiert wurden. Das Transferrin war mit <sup>3</sup>H-Iodessigsäure carboxymethyliert. Die Stromelysinaktivität in Gegenwart von 1 mM oder einer Verdünnung davon wurde mit der Aktivität in einer Kontrolle, der Inhibitor fehlte, verglichen, und die Ergebnisse wurden als die Inhibitorkonzentration angegeben, die 50% Inhibition des Stromelysins (IC<sub>50</sub>) bewirkte.

#### Beispiel C

##### Gelatinase-inhibitorische Aktivität

[0118] Die Eignung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Inhibitoren der Gelatinase zu wirken wurde unter Anwendung der Verfahrensweise von Harris & Krane (Biochem Biophys. Acta, 258: 566–576, 1972) bestimmt, wobei eine 1 mM Lösung des zu testenden Inhibitors oder Verdünnungen davon bei 37°C 16

h mit Gelatinase und Wärme-denaturiertem  $^3\text{H}$ - oder  $^{14}\text{C}$ -acetyliertem Collagen (gepuffert mit 50 mM Tris, pH 7,6, enthaltend 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,05% Brij 35 und 0,02% NaN<sub>3</sub>) inkubiert wurden. Das  $^3\text{H}$ - oder  $^{14}\text{C}$ -Gelatine wurde durch Denaturieren von  $^3\text{H}$ - oder  $^{14}\text{C}$ -Collagen, das nach dem Verfahren von Cawston und Murphy (Methods in Enzymology, 80: 711, 1981) erzeugt wurde, durch Inkubation bei 60°C für 30 min hergestellt. Unverdaute Gelatine wurde durch Zugabe von Trichloressigsäure und Zentrifugation ausgefällt. Die Gelatinaseaktivität in Gegenwart von 1 mM oder einer Verdünnung davon wurde mit der Aktivität in einer Kontrolle, der Inhibitor fehlte, verglichen, und die Ergebnisse wurden als die Inhibitorkonzentration angegeben, die 50% Inhibition der Gelatinase (IC<sub>50</sub>) bewirkte.

#### Beispiel D

##### MMP-Inhibitorkaktivität-Fluorimetrietest

**[0119]** Die Eignung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Inhibitoren von Collagenase-1(MMP-1), Collagenase-2(MMP-8), Collagenase-3(MMP-13), Gelatinase-A(MMP-2), Gelatinase-B(MMP-9) und Stromelysin-1(MMP-3) zu wirken wurde unter Anwendung der folgenden Verfahrensweise bestimmt:

**[0120]** Die Inhibitoren werden in Dimethylsulfoxid gelöst, das 0,02%  $\beta$ -Mercaptoethanol enthält, und serielle Verdünnungen werden hergestellt. Aktiviertes Enzym wird in Testpuffer, der 50 mM Tris, pH 7,4, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,002% NaN<sub>3</sub> und Brij 35 enthält, in Gegenwart und Abwesenheit von Inhibitor inkubiert. Die Proben werden vor Zugabe des Fluorimetriesubstrats (Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub>) bis auf eine Endkonzentration von 10  $\mu\text{M}$  15 min bei 37°C vorinkubiert. Der Test wird 20–30 min bei 37°C inkubiert und anschließend bei  $\lambda_{\text{ex}}$  (340 nm) und  $\lambda_{\text{cm}}$  (405 nm) in einem Fluoroscan II gelesen.

**[0121]** Die Enzymaktivität wurde mit der Aktivität in einer Kontrolle, der Inhibitor fehlte, verglichen, und die Ergebnisse werden als die Inhibitorkonzentration angegeben, die 50% Inhibition des Stromelysins (IC<sub>50</sub>) bewirkte.

#### Beispiel E

##### Inhibition der TNF $\alpha$ -Produktion

**[0122]** Die Eignung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Inhibitoren der TNF $\alpha$ -Produktion zu wirken wird unter Anwendung der folgenden Verfahrensweise bestimmt. 100  $\mu\text{M}$  Lösung des zu testenden Inhibitors oder Verdünnungen davon werden bei 37°C in einer Atmosphäre von 5% CO<sub>2</sub> mit THP-1-Zellen (menschliche Monocyten), suspendiert in RPM1-1640-Medium und 20  $\mu\text{M}$   $\beta$ -Mercaptoethanol bei einer Zeldichte von  $1 \times 10^6/\text{ml}$ , inkubiert und mit LPS stimuliert. Nach 18 h wird der Überstand unter Verwendung eines handelsüblichen ELISA-Kit (R & D-Systems) auf die TNF $\alpha$ -Spiegel getestet.

**[0123]** Die Aktivität in Gegenwart von 0,01 mM Inhibitor oder von Verdünnungen davon wird mit der Aktivität in einer Kontrolle, der Inhibitor fehlt, verglichen und die Ergebnisse werden als die Inhibitorkonzentration angegeben, die 50% Inhibition der TNF $\alpha$ -Produktion bewirkt.

#### Beispiel F

##### Inhibition des L-Selectin-Shedding

**[0124]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden in einem Test des L-Selectin-Shedding durch periphere, mononukleäre Blutzellen (PBMC) bewertet. Die PBMC werden durch Standardverfahrensweisen unter Verwendung von Ficoll aus der Leukozyten- und Erythrozyten-Schicht isoliert. Eine 100  $\mu\text{M}$  Lösung des zu testenden Inhibitors oder Verdünnungen davon werden 20 min bei 37°C in einer Atmosphäre von 5% CO<sub>2</sub>, mit  $4 \times 10^6/\text{ml}$  PBMC, stimuliert mit PMA, inkubiert. Die Zellen werden abzentrifugiert und die Überstände unter Verwendung eines handelsüblichen ELISA-Kit (R & D-Systems) auf L-Selectin getestet.

**[0125]** Die Aktivität in Gegenwart von 100  $\mu\text{M}$  Inhibitor oder Verdünnungen davon wurde mit der Aktivität in einer Kontrolle, in der Inhibitor fehlt, verglichen, und die Ergebnisse werden als die Inhibitorkonzentration angegeben, die 50% Inhibition des Shedding von sL-Selectin bewirkt.

## Beispiel G

## Inhibition des sII-1RII-Shedding

**[0126]** Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden in einem Test des sII-1RII-Shedding durch periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) bewertet. Die PBMC werden aus den Leukozyten- und Erythrozyten-Schichten durch Standardverfahrensweisen unter Verwendung von Ficoll isoliert. Eine 100 µM Lösung des zu testenden Inhibitors oder Verdünnungen davon werden 18 h bei 37°C in einer Atmosphäre von 5% CO<sub>2</sub> mit 2 × 10<sup>6</sup>/ml PBMC, stimuliert mit IL-13, inkubiert. Die Zellen werden abzentrifugiert und die Überstände unter Verwendung eines handelsüblichen ELISA-Kit (R & D-Systems) auf sII-1RII getestet.

**[0127]** Die Aktivität in Gegenwart von 100 µM Inhibitor oder Verdünnungen davon wird mit der Aktivität in einer Kontrolle, der Inhibitor fehlte, verglichen, und die Ergebnisse werden als die Inhibitorkonzentration angegeben, die 50% Inhibition des Shedding von sII-1RII bewirkt.

## Beispiel H

## Inhibition des IL-6R-Shedding

**[0128]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden in einem Test des sII-6R-Shedding durch HL-60-Zellen bewertet. Die PBMC werden aus den Leukozyten- und Erythrozyten-Schichten durch Standardverfahrensweisen unter Verwendung von Ficoll isoliert. Eine 100 µM Lösung des zu testenden Inhibitors oder Verdünnungen davon werden 24 h bei 37°C in einer Atmosphäre von 5% CO<sub>2</sub> mit 2 × 10<sup>6</sup>/ml HL-60-Zellen, stimuliert mit PMA, inkubiert. Die Zellen werden abzentrifugiert und die Überstände unter Verwendung eines handelsüblichen ELISA-Kit (R & D-Systems) auf sII-6R getestet.

**[0129]** Die Aktivität in Gegenwart von 100 µM Inhibitor oder von Verdünnungen davon wird mit der Aktivität in einer Kontrolle, der Inhibitor fehlte, verglichen, und die Ergebnisse werden als Inhibitorkonzentration angegeben, die 50% Inhibition des Shedding von IL-6R bewirkt.

## Beispiel I

## Inhibition des TNF-RII-Shedding

**[0130]** Die Eignung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Inhibitoren des Shedding von TNF RII zu wirken wird unter Anwendung des folgenden Verfahrens bestimmt. Eine 100 µM Lösung des testenden Inhibitors oder Verdünnungen davon werden bei 37°C in einer Atmosphäre von 5% CO<sub>2</sub> mit THP-1-Zellen (menschliche Monocyten), suspendiert in RPM1 1640-Medium und 20 µM β-Mercaptoethanol bei einer Zell-dichte von 1 × 10<sup>6</sup>/ml, suspendiert und mit LPS stimuliert. Nach 18 h wird der Überstand unter Verwendung eines im Handel erhältlichen ELISA-Kit (R & D-Systems) auf die sTNF-RII-Spiegel getestet.

**[0131]** Die Aktivität in Gegenwart von 0,1 mM Inhibitor oder von Verdünnungen davon wird mit der Aktivität in einer Kontrolle, der Inhibitor fehlt, verglichen, und die Ergebnisse werden als die Inhibitorkonzentration angegeben, die 50% Inhibition des TNF-RII-Shedding bewirkt.

## Beispiel J

## Arthritisches Ratten-Hilfsmodell

**[0132]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wurden in einem Arthritis-Hilfsmodell in Ratten auf der Grundlage der Verfahren bewertet, die von B. B. Newbould (1963), Br. J. Pharmacol, 21, 127–136 und C. M. Pearson und F. D. Wood (1959), Arthritis Rheum, 2, 440–459 eingesetzt wurden. Kurz gesagt, wurde männlichen Wistar-Ratten (180–200 g) Freund's Adjuvans in die Schwanzwurzel injiziert. 12 Tage später wurden die reagierenden Tiere statistisch in Testgruppen aufgeteilt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wurden entweder oral als Suspension in 1% Methylcellulose oder intraperitoneal in 0,2% Carboxymethylcellulose vom Tag 12 bis zum Ende des Experiments am Tag 22 dosiert. Die Hinterpfotenvolumina wurden alle 2 Tage von Tag 12 an gemessen, und vom Hinterfuß wurden nach Abschluss des Experiments Röntgenaufnahmen angefertigt. Die Ergebnisse wurden in Werten der prozentualen Zunahme des Fußvolumens über 12 Tage ausgedrückt.

## Beispiel K

## Ovarialkarzinom-Xenograft-Mausmodell

**[0133]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wurden in einem Ovarialkarzinom-Xenograftmodell für Krebs auf der Grundlage des Modells bewertet, das von B. Davies et al (1993), Cancer Research, 53, 2087–2091 beschrieben wurde. Dieses Modell besteht kurz gesagt darin, männlichen nu/nu-Mäusen  $1 \times 10^9$  OVCAR3-icr-Zellen in die Peritonealhöhle zu impfen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden oral als Suspension in 1% Methylcellulose oder intraperitoneal als Suspension in phosphatgepufferter Salzlösung in 0,01% Tween-20 verabreicht. Am Schluss des Experiments (4–5 Wochen) wird die Anzahl der Peritonealzellen gezählt, und alle festen Tumorablagerungen werden gewogen. In einigen Experimenten wird die Tumorentwicklung durch Messen von tumorspezifischen Antigenen registriert.

## Beispiel L

## Mammakarzinom-Rattenmodell

**[0134]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wurden in einem HOSP.1-Ratten-Mammakarzinom-Modell für Krebs (S. Eccles et al. (1995), Cancer Research, im Druck) bewertet. Dieses Modell besteht darin, weiblichen CBH/cbi-Ratten  $2 \times 10^4$  Tumorzellen intravenös in die Jugularvene zu impfen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden oral als Suspension in 1% Methylcellulose oder intraperitoneal als Suspension in phosphatgepufferter Salzlösung + 0,01% Tween 20 verabreicht. Am Schluss des Experiments (4–5 Wochen) werden die Tiere getötet, die Lungen werden entnommen und die einzelnen Tumore nach 20 h Fixierung in Methacarn gezählt.

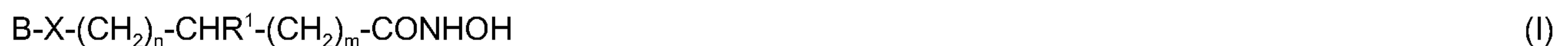
## Beispiel M

## B16-Melanom-Mausmodell

**[0135]** Das antimetastatische Potential der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird in einem B16-Melanom-Modell in C57BL/6 bewertet. Den Mäusen werden intravenös  $2 \times 10^5$  B16/F10 Maus-Tumorzellen, geerntet aus in vitro Kulturen, injiziert. Die Inhibitoren werden oral als Suspension in 1% Methylcellulose oder intraperitoneal als Suspension in phosphatgepufferter Salzlösung, pH 7,2 + 0,01 Tween 20, verabreicht. Die Mäuse werden 14 Tage nach dem Zellen-Impfen getötet und die Lungen entfernt und vor dem Fixieren in Bouin's Lösung gewogen. Sodann wird die Anzahl von Kolonien, die auf der Oberfläche von jeder Serie von Lungen vorhanden waren, visuell gezählt.

## Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel (I)



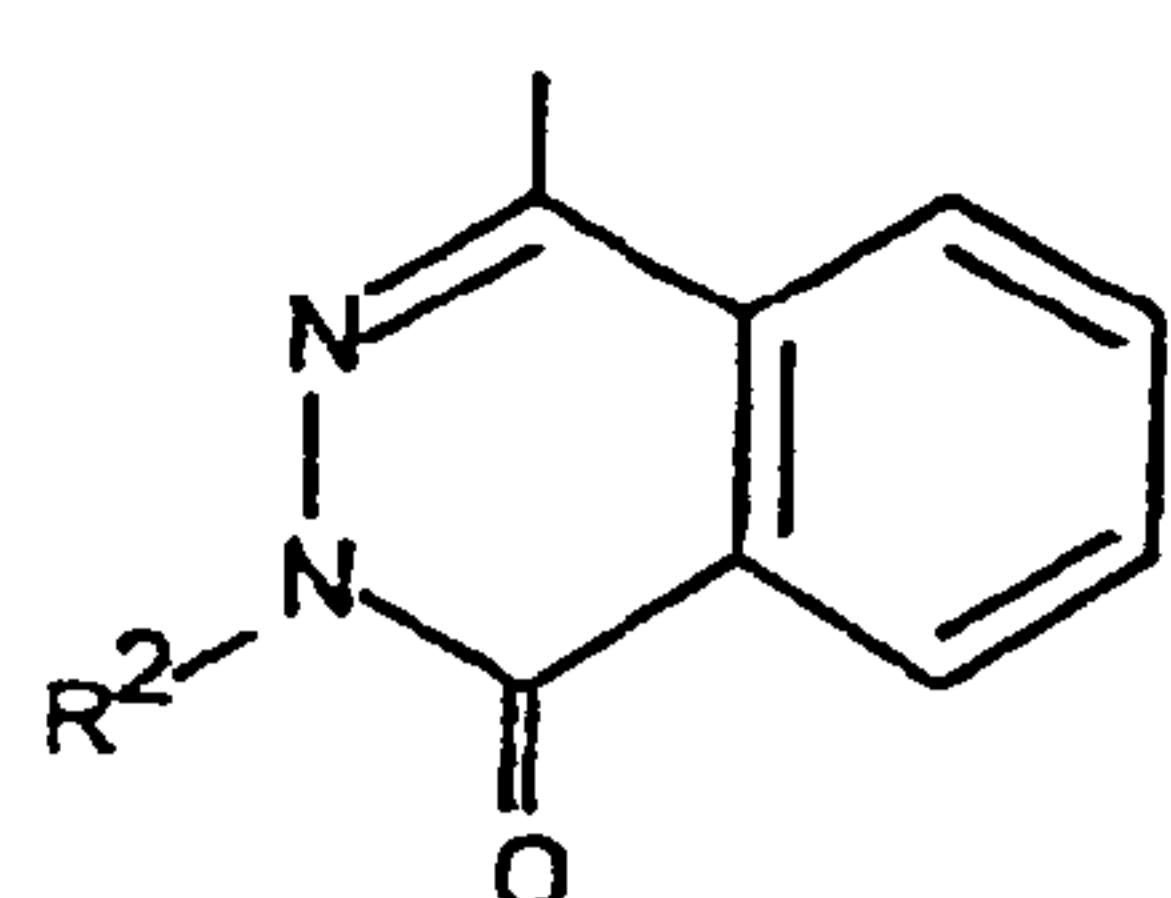
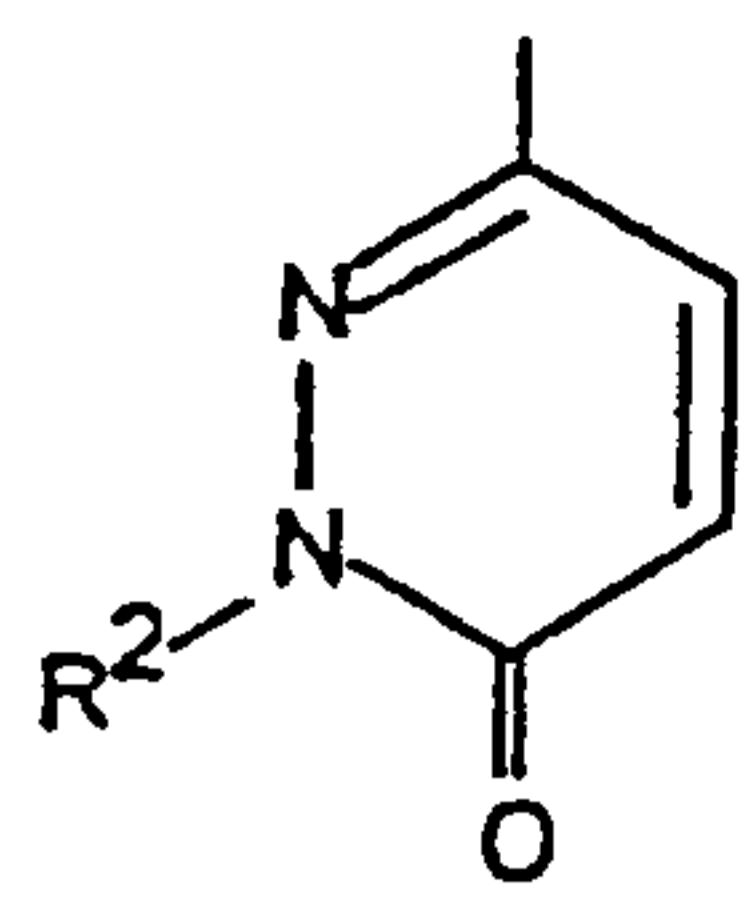
worin m und n entweder 0 und 1 bzw. 1 und 0 sind;

X O oder S(O)<sub>0-2</sub> ist;

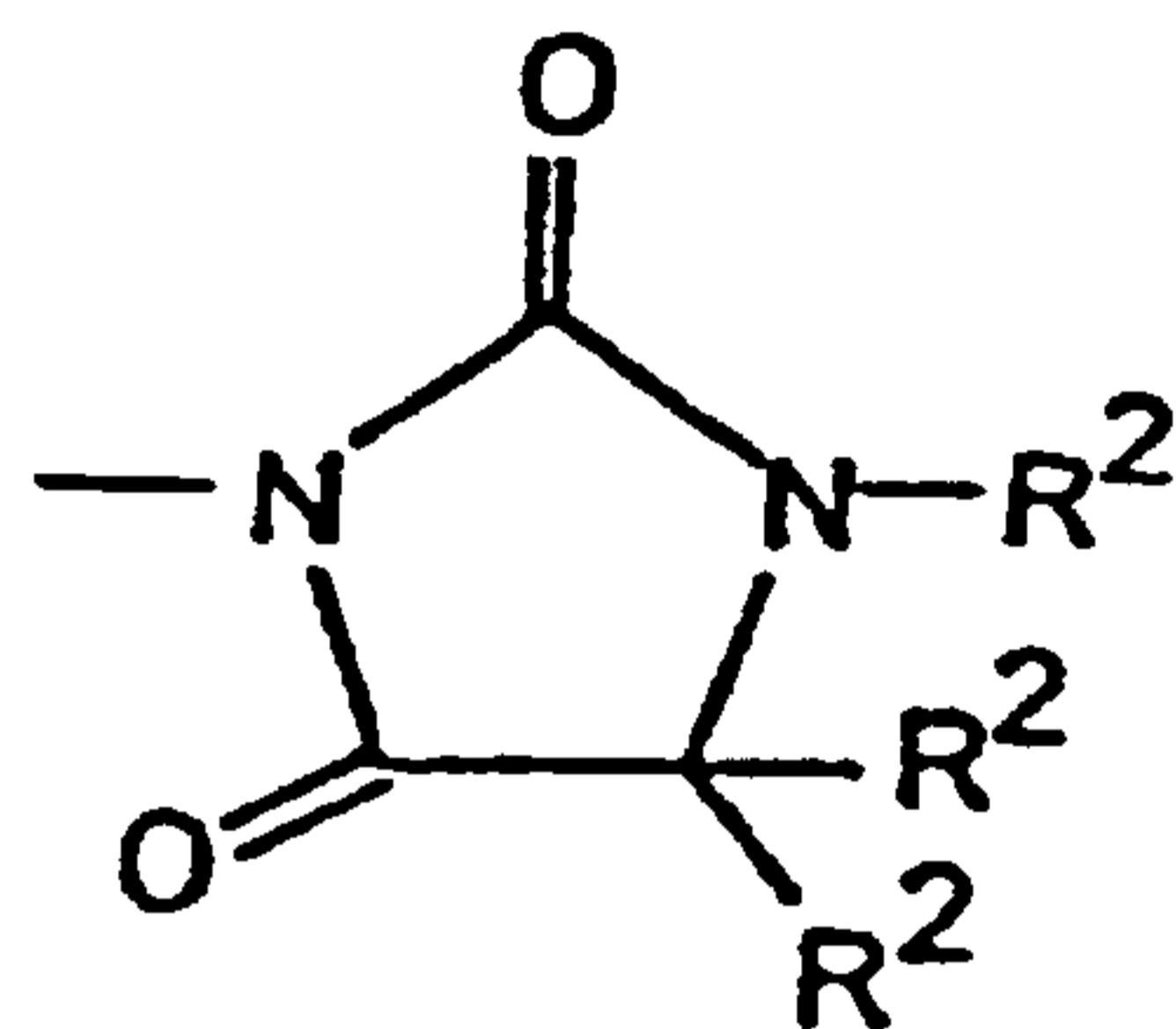
R<sup>1</sup> H oder eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cycloalkyl und Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, und die Gruppe gegebenenfalls mit R<sup>9</sup> substituiert ist;

R<sup>2</sup> H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist;

B Cycloalkenyl, Heterocycloalkenyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl ist, wovon die Gruppen jeweils gegebenenfalls mit einem Substituenten substituiert sind, der ausgewählt ist aus R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, R<sup>5</sup>-C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, Aryl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>7</sup>-C<sub>2-6</sub>-Alkenylaryl, Heteroaryl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkylheteroaryl, Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Benzo-kondensiertem Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heterocycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Benzo-kondensiertem Heterocycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>) und den Gruppen:



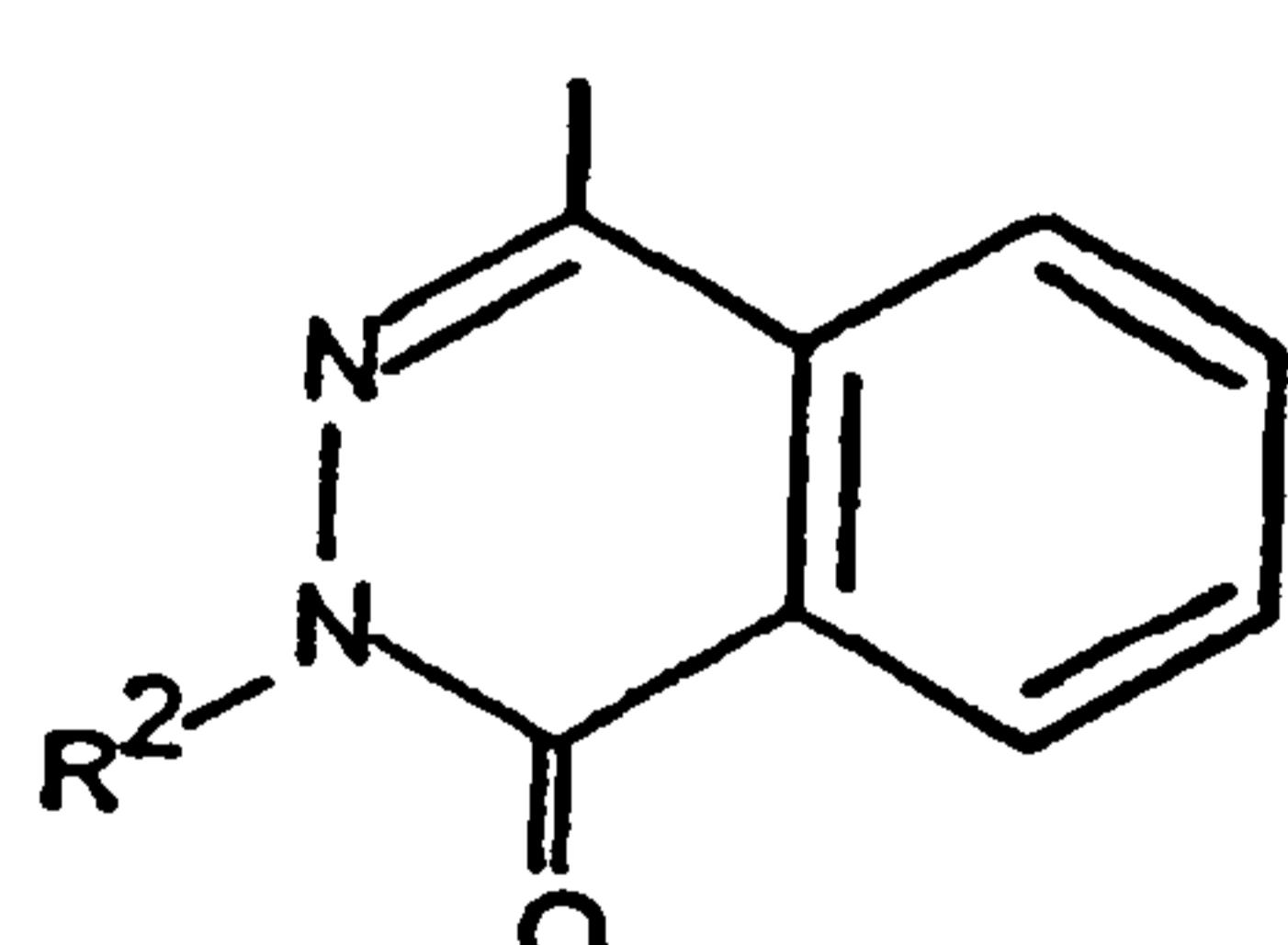
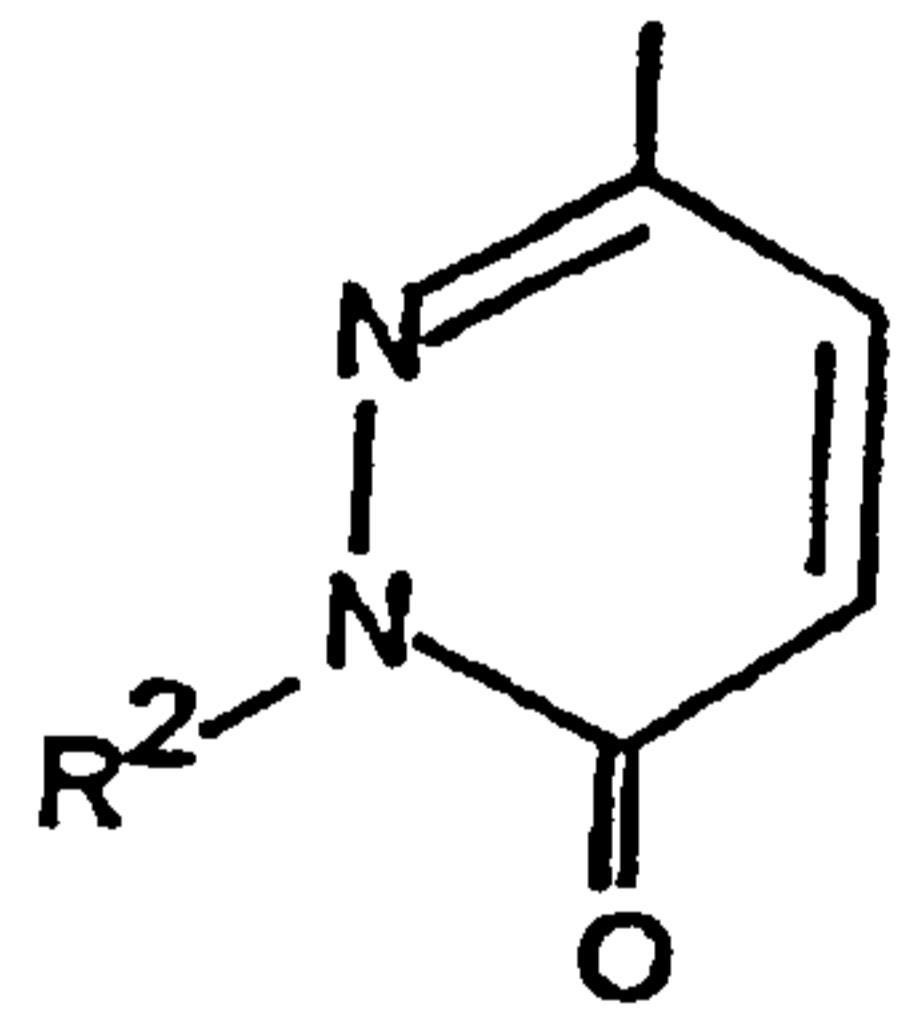
mit der Maßgabe, dass B nicht Benzhydryl ist, wenn X SO ist, und R<sup>1</sup> H ist;  
 R<sup>5</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, R<sup>7</sup>-C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, Halogen, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup> oder SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> ist;  
 R<sup>6</sup> H oder eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocycloalkyl und Heterocycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, worin die Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit R<sup>8</sup>, COR<sup>8</sup>, SO<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, CONR<sup>2</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>8</sup>, Halogen, CN, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>8</sup> oder NO<sub>2</sub>, und für jeden Fall von N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> die R<sup>6</sup>-Gruppen gleich oder verschieden sind oder N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> Heterocycloalkyl ist, das gegebenenfalls substituiert ist mit R<sup>8</sup>, COR<sup>8</sup>, SO<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, CONR<sup>2</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>8</sup>, Halogen, CN, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>8</sup> oder NO<sub>2</sub>;  
 R<sup>7</sup> COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> ist;  
 R<sup>8</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl ist; und  
 R<sup>9</sup> OR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, Phthalimido, Succinimido oder die Gruppe



ist;  
 oder ein Salz, Solvat, Hydrat oder ein geschütztes Amino- oder geschütztes Carboxyderivat davon.

## 2. Verbindung nach Anspruch 1, worin

R<sup>1</sup> H oder gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Alkylheteroaryl ist;  
 B Heterocycloalkyl ist, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Substituenten, der ausgewählt ist aus R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, R<sup>5</sup>-C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, Aryl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkylaryl, R<sup>7</sup>-C<sub>2-6</sub>-Alkenylaryl, Heteroaryl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Benzo-kondensiertem C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heterocycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Benzo-kondensiertem C<sub>5-6</sub>-Heterocycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>) und den Gruppen



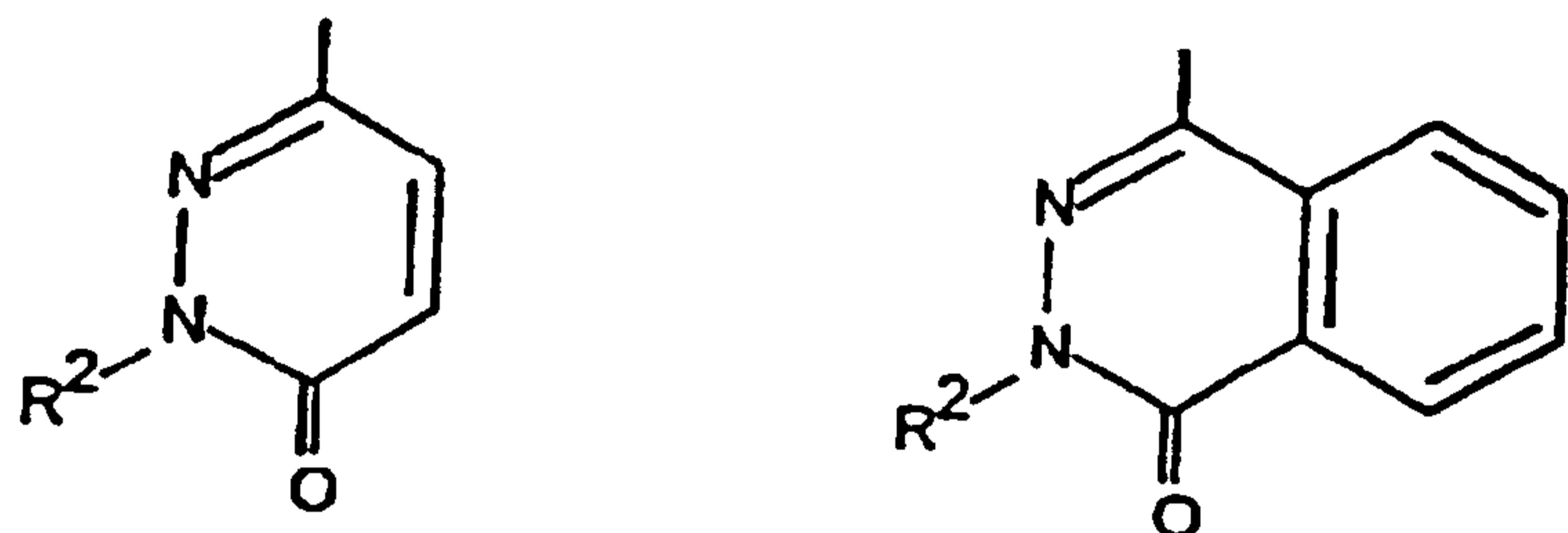
R<sup>5</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, R<sup>5</sup>-C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, Halogen, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>OC<sub>1-4</sub>-Alkyl, COR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup> oder SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> ist; und  
 R<sup>6</sup> H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl ist.

## 3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin X S(O)<sub>0-2</sub> ist.

4. Verbindung nach einem vorhergehenden Anspruch, worin R<sup>1</sup> H oder eine Gruppe (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>9</sup>) ist, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl.

## 5. Verbindung nach einem vorhergehenden Anspruch worin B Cycloalkenyl oder Heterocycloalkenyl ist,

wovon jede der Gruppen gegebenenfalls mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkylaryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heteroaryl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkylheteroaryl, R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkylheteroaryl, Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Benzo-kondensiertem Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heterocycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Benzo-kondensiertem Heterocycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), und den Gruppen:



6. Verbindung nach einem vorhergehenden Anspruch, worin R<sup>5</sup> Halogen, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, oder S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup> ist.

7. Verbindung nach einem vorhergehenden Anspruch, worin R<sup>7</sup> COR<sup>6</sup> ist.

8. Verbindung nach einem vorhergehenden Anspruch, worin R<sup>9</sup> OR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, Phthalimido, Succinimido oder die genannte Gruppe ist.

9. Verbindung nach einem vorhergehenden Anspruch, worin m 0 ist;

R<sup>5</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, Halogen, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup> oder SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> ist; und

R<sup>9</sup> OR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, Phthalimido oder Succinimido ist.

10. Verbindung nach einem vorhergehenden Anspruch, worin X SO<sub>2</sub> ist; und R<sup>5</sup> COR<sup>6</sup> ist.

11. Verbindung nach einem vorhergehenden Anspruch, worin X SO<sub>2</sub> ist; und B Cycloalkenyl, Heterocycloalkenyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl ist, wovon jede Gruppe gegebenenfalls mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, R<sup>5</sup>-C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, Aryl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-Alkylaryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>7</sup>-C<sub>2-6</sub>-Alkenylaryl, Heteroaryl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), R<sup>5</sup>-C<sub>2-6</sub>-Alkylheteroaryl, Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Benzo-kondensiertem Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), Heterocycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>) und Benzo-kondensiertem Heterocycloalkyl (gegebenenfalls substituiert mit R<sup>5</sup>), mit der Maßgabe, dass B kein unsubstituiertes Cycloalkyl ist.

12. Verbindung, die 4-[4-(Hydroxyaminocarbonyl)methoxy-3,5-dimethylphenyl]-2-methyl-1(2H)-phthalazinon ist.

13. Verbindung, die ausgewählt ist aus

5-Phenyl-2-((tetrahydropyran-4-ylsulfonyl)methyl)-pentansäure-N-hydroxyamid;  
2-((1-Benzoylpiperidin-4-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure-N-hydroxyamid;  
2-((1-tert-Butyloxycarbonylpiperidin-4-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure-N-hydroxyamid;  
2-((Piperidin-4-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure-N-hydroxyamidtrifluoracetat;  
2-((1-Benzylpiperidin-4-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure-N-hydroxyamid;  
2-((1-(4-Cyanobenzyl)piperidin-4-yl)sulfonylmethyl)-5-phenylpentansäure-N-hydroxyamid.

14. Verbindung nach einem vorhergehenden Anspruch in Form eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in der Therapie, umfassend eine Verbindung nach einem vorhergehenden Anspruch und ein pharmazeutisch verträgliches Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

16. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1–13 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention eines Zustands, der mit Matrix-Metalloproteinasen im Zusammenhang steht oder der durch TNF-α oder Enzyme, die an der Ausschüttung von L-Selectin beteiligt sind, die TNF-Rezeptoren oder

IL-6-Rezeptoren vermittelt wird.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Zustand ausgewählt ist aus Krebs, Entzündung und entzündlichen Krankheiten, Gewebedegeneration, Periodontitis, Augenkrankheit, dermatologischen Erkrankungen, Fieber, cardiovaskulären Wirkungen, Hämmorrhagie, Koagulation und Akute-Phasen-Reaktion, Kachexie, Anorexie, akuter Infektion, HIV-Infektion, Schockzuständen, Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktionen, Autoimmunkrankheit, Reperfusionsverletzung, Meningitis, Migräne und Aspirinunabhängiger Antithrombose.

18. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Zustand ausgewählt ist aus Tumorwachstum, Angiogenese, Tumorinvasion und -ausbreitung, Metastasen, maligner Ascites und malignem Pleuraerguss.

19. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Zustand ausgewählt ist aus zerebraler Ischämie, ischämischer Herzkrankheit, rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Osteoporose, Asthma, Multipler Sklerose, Neurodegeneration, Alzheimer Krankheit, Atherosklerose, Schlaganfall, Vaskulitis, Morbus Crohn und ulzerativer Kolitis.

20. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Zustand ausgewählt ist aus Kornea-Ulceration, Retinopathie und operativer Wundheilung.

21. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Zustand ausgewählt ist aus Psoriasis, atopischer Dermatitis, chronischen Krebserkrankungen und Epidermolysis bullosa.

22. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Zustand ausgewählt ist aus Periodontitis und Gingivitis.

23. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Zustand ausgewählt ist aus Rhinitis, allergischer Konjunktivitis, Ekzem und Anaphylaxie.

24. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Zustand ausgewählt ist aus Restenose, kongestivem Herzversagen, Endometriose, Atherosklerose und Endosklerose.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen