(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 15 279 T2** 2006.12.28

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 335 898 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 15 279.4**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/04329**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 970 014.5**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/026696**
(86) PCT-Anmeldetag: **27.09.2001**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **04.04.2002**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.08.2003**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **23.11.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.12.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***C07C 233/03*** (2006.01)
C07C 233/05 (2006.01)
C07C 233/09 (2006.01)
C07C 233/08 (2006.01)
C07D 207/40 (2006.01)
C07D 213/06 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07D 235/24 (2006.01)
C07D 307/34 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01)
C07D 333/60 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0023985	**29.09.2000**	**GB**
297785 P	**14.06.2001**	**US**

(73) Patentinhaber:
TopoTarget UK Ltd., Abingdon, Oxfordshire, GB

(74) Vertreter:
LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(72) Erfinder:
WATKINS, J., Clare, Abingdon, GB; ROMERO-MARTIN, Maria-Rosario, Didcot, GB; MOORE, G.,, Kathryn, Abingdon, GB; RITCHIE, James, Abingdon, GB; FINN, W.,, Paul, Abingdon, GB; KALVINSH, Ivars, 1006 Riga, LV; LOZA, Einars, 1006 Riga, LV; STARCHENKOV, Igor, 1006 Riga, LV; DIKOVSKA, Klara, 1006 Riga, LV; BOKALDERE, Rasma M., 1006 Riga, LV; GAILITE, Vija, 1006 Riga, LV; VORONA, Maxim, 1006 Riga, LV; ANDRIANOV, Victor, 1006 Riga, LV; LOLYA, Daina, 1006 Riga, LV; SEMENIKHINA, Valentina, 1006 Riga, LV; AMOLINS, Andris, 1006 Riga, LV; HARRIS, John,, C., Sittingbourne, GB; DUFFY, E., James, Sittingbourne, GB

(54) Bezeichnung: **CARBAMINSÄUREDERIVATE ENTHALTEND EINE AMIDGRUPPE ALS HDAC-INHIBITOREN**

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

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

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Diese Erfindung betrifft im Allgemeinen das Gebiet von biologisch aktiven Verbindungen und spezifischer bestimmte Carbamidsäure-Wirkstoffe, welche die Aktivität von HDAC (Histondeacetylase) hemmen. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche Verbindungen umfassen, und die Verwendung solcher Verbindungen und Zusammensetzungen sowohl in vitro als auch in vivo, um HDAC zu hemmen und beispielsweise proliferative Leiden, wie z.B. Krebs und Psoriasis, zu hemmen.

HINTERGRUND

[0002] DNA in eukaryotischen Zellen ist eng mit Proteinen (Histonen) komplexiert, um Chromatin zu bilden. Histone sind kleine, positiv geladene Proteine, die reich an basischen Aminosäuren (bei einem physiologischen pH positiv geladen) sind, die mit den Phosphatgruppen (bei einem physiologischen pH negativ geladen) von DNA in Kontakt treten. Es gibt fünf Hauptklassen von Histonen, H1, H2A, H2B, H3 und H4. Die Aminosäuresequenzen der Histone H2A, H2B, H3 und H4 weisen bemerkenswerte Konservierung zwischen unterschiedlichen Spezies auf, während H1 etwas variiert und in manchen Fällen durch ein anderes Histon, z.B. H5, ersetzt ist. Vier Paare aus H2A, H2B, H3 und H4 bilden zusammen einen scheibenförmigen oktameren Proteinkern, um den DNA (etwa 140 Basenpaare) gewickelt ist, um ein Nucleosom zu bilden. Einzelne Nucleosomen werden durch kurze Abschnitte aus Linker-DNA verbunden, die mit einem anderen Histonmolekül assoziiert ist (z.B. H1 oder in bestimmten Fällen H5), um eine Struktur zu bilden, die einer Perlenkette ähnelt und selbst als Helixstapel angeordnet ist, der als Solenoid bezeichnet wird.

[0003] Die meisten Histone werden während der S-Phase des Zellzyklus synthetisiert, und neu synthetisierte Histone treten rasch in den Zellkern ein, um mit der DNA assoziiert zu werden. Innerhalb weniger Minuten nach der Synthese wird neue DNA mit Histonen in Nucleosomstrukturen assoziiert.

[0004] Ein kleiner Teil von Histonen, genauer gesagt ihre Aminoseitenketten, werden durch posttranslationale Addition von Methyl-, Acetyl- oder Phosphatgruppen enzymatisch modifiziert, wodurch die positive Ladung der Seitenketten neutralisiert oder in eine negative Ladung umgewandelt wird. Beispielsweise können Lysin- und Argininggruppen methyliert werden, Lysingruppen können acetyliert werden und Seringruppen können phosphoryliert werden. Bei Lysin kann die $-(CH_2)_4-NH_2$-Seitenkette acetyliert werden, beispielsweise durch ein Acetyltransferaseenzym, um das Amid $-(CH_2)_4-NHC(=O)CH_3$ zu erhalten. Die Methylierung, Acetylierung und Phosphorylierung der Aminotermini von Histonen, die vom Nucleosomenkern ausgehen, wirken sich auf die Chromatinstruktur und die Genexpression aus (siehe beispielsweise Spencer und Davie (1999)).

[0005] Die Acetylierung und Deacetylierung von Histonen hängt mit Transkriptionsvorgängen zusammen, die zu einer Zellproliferation und/oder -differenzierung führen. Die Regulation der Funktion von Transkriptionsfaktoren wird auch durch eine Acetylierung vermittelt. Vor kurzem erschienene Berichte über Histondeacetylierung umfassen Kouzarides (1999) und Pazin et al. (1997).

[0006] Die Wechselbeziehung zwischen dem Acetylierungszustand von Histonen und der Transkription von Genen ist seit über 30 Jahren bekannt (siehe beispielsweise Howe et al. (1999)). Bestimmte Enzyme, genauer gesagt Acetylasen (z.B. Histonacetyltransferase, HAT) und Deacetylasen (z.B. Histondeacetylase, HDAC), die den Acetylierungszustand von Histonen regulieren, wurden in zahlreichen Organismen identifiziert und mit der Regulation von zahlreichen Genen im Zusammenhang gebracht, was die Verbindung zwischen Acetylierung und Transkription belegt. Siehe beispielsweise Davie (1998). Im Allgemeinen besteht eine Wechselbeziehung zwischen Histonacetylierung und Transkriptionsaktivierung, während die Histondeacetylierung mit Genrepression zusammenhängt.

[0007] Eine wachsende Zahl von Histondeacetylasen (HDAC) wurde identifiziert (siehe beispielsweise Ng und Bird (2000)). Die erste Deacetylase, HDAC1, wurde 1996 identifiziert (siehe beispielsweise Tauton et al. (1996)). Danach wurden zwei weitere nukleäre Säugetierdeacetylasen gefunden, HDAC2 und HDAC3 (siehe beispielsweise Yang et al. (1996 und 1997) und Emiliani et al. (1998)). Siehe auch Grozinger et al. (1999); Kao et al. (2000); und Van den Wyngaert et al. (2000).

[0008] Acht menschliche HDACs wurden bisher kloniert:
HDAC1 (Genbank Zugriffsnummer NP_004955)
HDAC2 (Genbank Zugriffsnummer NP_001518)

HDAC3 (Genbank Zugriffsnummer O15739)
HDAC4 (Genbank Zugriffsnummer AAD29046)
HDAC5 (Genbank Zugriffsnummer NP_005465)
HDAC6 (Genbank Zugriffsnummer NP_006035)
HDAC7 (Genbank Zugriffsnummer AAF63491)
HDAC8 (Genbank Zugriffsnummer AAF73428).

[0009] Diese acht menschlichen HDACs gehören zu zwei unterschiedlichen Klassen: HDAC 1, 2, 3 und 8 gehören zur Klasse I und HDAC 4, 5, 6 und 7 zur Klasse II.

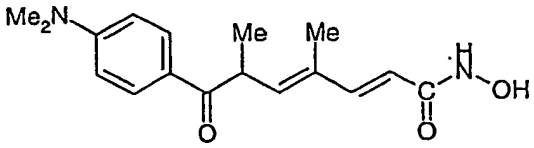
[0010] Es gibt eine Reihe von Histondeacetylasen in Hefe, einschließlich der folgenden:
RPD3 (Genbank Zugriffsnummer NP_014069)
HDA1 (Genbank Zugriffsnummer P53973)
HOS1 (Genbank Zugriffsnummer Q12214)
HOS2 (Genbank Zugriffsnummer P53096)
HOS3 (Genbank Zugriffsnummer Q02959).

[0011] Außerdem gibt es zahlreiche Pflanzendeacetylasen, z.B. HD2, in Zea mays (Genbank Zugriffsnummer AF254073_1).

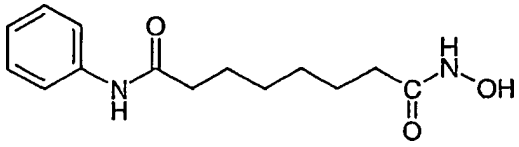
[0012] HDACs fungieren als Teil von großen Multiproteinkomplexen, die an den Promotor gebunden sind und die Transkription unterdrücken. Gut charakterisierte Transkriptionsrepressoren, wie z.B. Mad (Laherty et al. (1997)), pRb (Brehm et al. (1998)), Kernrezeptoren (Wong et al. (1998)) und YY1 (Yang et al. (1997)), assoziieren mit HDAC-Komplexe, um ihre Repressorfunktion auszuüben.

[0013] Die Untersuchung von Inhibitoren von Histondeacetylase zeigt, dass diese Enzyme eine bedeutende Rolle in der Zellproliferation und -differenzierung spielen. Der Inhibitor Trichostatin A (TSA) (Yoshida et al. (1990a)) verursacht sowohl in der G1- als auch in der G2-Phase einen Zellzyklusstillstand (Yoshida und Beppu (1988)), kehrt den transformierten Phänotyp von unterschiedlichen Zelllinien um und löst eine Differenzierung von Friend-Leukämiezellen und anderen Zellen aus (Yoshida et al. (1990b)). Es wurde berichtet, dass TSA (und SAHA) das Zellwachstum hemmt, eine terminale Differenzierung auslöst und die Bildung von Tumoren in Mäusen verhindert (Finnin et al. (1999)).

Trichostatin A (TSA)



Suberoylanilidhydroxamsäure (SAHA)



[0014] Der Zellzyklusstillstand durch TSA steht in Wechselbeziehung mit einer erhöhten Expression von Gelsolin (Hoshikawa et al. (1994)), ein Actinregulationsprotein, das bei malignem Brustkrebs herabreguliert wird (Mielnicki et al. (1999)). Ähnliche Auswirkungen auf den Zellzyklus und die Differenzierung wurden bei einer Reihe von Deacetylaseinhibitoren beobachtet (Kim et al. (1999)).

[0015] Außerdem wurde berichtet, dass Trichostatin A bei der Behandlung von Fibrose, z.B. Leberfibrose und Leberzirrhose, nützlich ist. Siehe z.B. Geerts et al. (1998).

[0016] Vor kurzem wurde berichtet, dass bestimmte Verbindungen, die eine Differenzierung auslösen, Histondeacetylasen hemmen. Von verschiedenen experimentellen Antitumorverbindungen, wie z.B. Trichostatin A (TSA), Trapoxin, Suberoylanilidhydroxamsäure (SAHA) und Phenylbutyrat, wurde berichtet, dass sie zumindest teilweise Histondeacetylase hemmen (siehe z.B. Yoshida et al. (1990); Richon et al. (1998); Kijima et al.

(1993)). Ferner wurde berichtet, dass Diallylsulfid und verwandte Moleküle (siehe z.B. Lea et al., (1999)), Oxamflatin (siehe z.B. Kim et al. (1999)), MS-27-275, ein synthetisches Benzamidderivat (siehe z.B. Saito et al. (1999); Suzuki et a. (1999); es ist zu beachten, dass MS27-275 später zu MS-275 umbenannt wurde), Butyratderivate (siehe z.B. Lea und Tulsyan (1995)), FR901228 (siehe z.B. Nokajima et al. (1998)), Depudecin (siehe z.B. Kwon et al. (1998)) und m-Carboxyzimtsäurebishydroxamid (siehe z.B. Richon et al. (1998)) Histondeacetylasen hemmen. In vitro hemmen einige dieser Verbindungen nachweislich das Wachstum von Fibroblastenzellen, indem sie einen Zellzyklusstillstand in der G1- und G2-Phase auslösen, und sie können zur terminalen Differenzierung und zu einem Verlust an Transformationspotenzial verschiedener transformierter Zelllinien führen (siehe z.B. Richon et al. (1996); Kim et al. (1999); Yoshida et al. (1995); Yoshida & Beppu (1988)). In vivo ist Phenybutyrat nachweislich zusammen mit Retinsäure wirksam bei der Behandlung von akuter Promyelozytenleukämie (siehe z.B. Warrell et al. (1998)). Es wurde berichtet, dass SAHA wirksam ist, um die Bildung von Mammatumoren in Ratten und Lungentumoren in Mäusen zu verhindern (siehe z.B. Desai et al. (1999)).

[0017] Die klare Beteiligung von HDACs an der Regelung der Zellproliferation und -differenzierung lässt vermuten, dass eine abweichende HDAC-Aktivität bei Krebs eine Rolle spielen könnte. Die direkteste Demonstration, dass Deacetylasen zur Entwicklung von Krebs beitragen, kommt von der Analyse verschiedener akuter Promyelozytenleukämien (APL). Bei den meisten APL-Patienten führt eine Translokation der Chromosomen 15 und 17 (t(15;17)) zur Expression eines Fusionsproteins, das den N-terminalen Abschnitt eines PML-Genprodukts enthält, das an den Großteil von RARα (Retinsäurerezeptor) gebunden ist. In manchen Fällen führt eine andere Translokation (t(11;17)) zur Fusion zwischen dem Zinkfingerprotein PLZF und RARα. In Abwesenheit eines Liganden reprimiert RARα vom Wildtyp Target-Gene, indem HDAC-Repressorkomplexe an die Promotor-DNA gebunden werden. Während einer normalen Hämatopoese bindet Retinsäure (RA) RARα und versetzt den Repressorkomplex, was die Expression von Genen erlaubt, die an der myeloiden Differenzierung beteiligt sind. Die RARα-Fusionsproteine, die in APL-Patienten vorkommen, reagieren nicht länger auf physiologische Werte von RA und stören die Expression der RA-induzierbaren Gene, die eine myeloide Differenzierung fördern. Das für zu einer klonalen Vermehrung von Promyelozytenzellen und zur Entwicklung von Leukämie. In-vitro-Versuche haben gezeigt, dass TSA zur Wiederherstellung der RA-Reaktionsfähigkeit auf die Fusions-RARα-Proteine fähig ist und eine myeloide Differenzierung ermöglichen kann. Diese Ergebnisse stellen eine Verbindung zwischen HDACs und Onkogenese her und lassen vermuten, dass HDACs mögliche Ziele einer pharmazeutischen Intervention in APL-Patienten sind (siehe z.B. Kitamura et al. (2000); David et al. (1998); Lin et al. (1998)).

[0018] Außerdem lassen verschiedene Beweise den Schluss zu, dass HDACs wichtige therapeutische Targets bei anderen Krebsarten sein könnten. Differenzierung von Zelllinien von vielen verschiedenen Krebsarten (Prostata, kolorektal, Brust, neuronal, Leber) wird durch HDAC-Inhibitoren induziert (Yoshida und Horinouchi (1999)). Eine Reihe von HDAC-Inhibitoren wurde in Tiermodellen für Krebs untersucht. Sie verringern das Tumorwachstum und verlängern die Lebensdauer von Mäusen mit unterschiedlichen Arten von transplantierten Tumoren, einschließlich Melanomen, Leukämie, Kolon-, Lungen- und Magenkarzinomen usw. (Ueda et al. (1994); Kim et al. (1999)).

[0019] Psoriasis ist eine häufige chronische entstellende Hauterkrankung, die durch scharf begrenzte, rote, gehärtete Schuppen gekennzeichnet ist: diese können begrenzt oder weitausgebreitet sein. Die Prävalenzrate von Psoriasis in den USA, Europa und Japan beträgt etwa 2 %, d.h. 12,5 Millionen. Obwohl diese Krankheit selten tödlich ist, beeinträchtigt sie die Lebensqualität der Patienten offensichtlich ernsthaft: dazu trägt auch der Mangel an effektiven Therapien bei. Derzeitige Behandlungen sind entweder ineffektiv, kosmetisch unannehmbar oder weisen unerwünschte Nebenwirkungen auf. Daher besteht ein großer unbefriedigter klinischer Bedarf an effektiven und sicheren Arzneimitteln für dieses Leiden.

[0020] Psoriasis ist eine Krankheit mit komplexer Ätiologie. Obwohl klar eine genetische Komponente vorhanden ist, an der eine Reihe von Genorten beteiligt ist, gibt es auch undefiniert umweltbezogene Auslöser. Egal was die tatsächliche Ursache von Psoriasis ist, auf zellulärer Ebene ist sie durch eine lokale T-Zell-vermittelte Entzündung, durch Keratinozytenhyperproliferation und durch lokale Angiogenese gekennzeichnet. Dies sind alles Vorgänge, die mit Histondeacetylasen in Verbindung gebracht wurden (siehe z.B. Saunders et al. (1999); Bernhard et al. (1999); Takahashi et al. (1996); Kim et al. (2001)). Folglich könnten HDAC-Inhibitoren in Psoriasistherapien von Nutzen sein. Potenzielle Arzneimittel können beispielsweise unter Verwendung von Proliferationstests mit T-Zellen und/oder Keratinozyten gescreent werden.

[0021] Somit besteht ein Ziel der vorliegenden Erfindung in der Bereitstellung von Verbindungen, die starke Inhibitoren von Histondeacetylasen (HDACs) sind. Es besteht dringender Bedarf an solchen Verbindungen,

insbesondere zur Verwendung als Antiproliferativa, z.B. Antikrebsmittel, Mittel zur Behandlung von Psoriasis usw.

[0022] Solche Moleküle weisen wünschenswerterweise eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften und/oder Wirkungen auf:

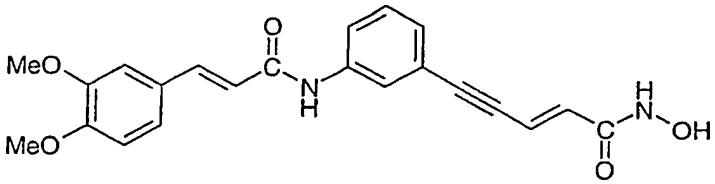
(a) leichtes Gewinnen von Zugang zu und Wirken auf Tumorzellen;
(b) Herabregulierung der HDAC-Aktivität;
(c) Hemmung der Bildung von HDAC-Komplexen;
(d) Hemmung der Wechselwirkung von HDAC-Komplexen;
(e) Hemmung der Tumorzellproliferation;
(e) Förderung der Tumorzellapoptose;
(f) Hemmung des Tumorwachstums;
(g) Ergänzung der Aktivität von herkömmlichen chemotherapeutischen Wirkstoffen.

[0023] Eine Reihe von Carbamidsäureverbindungen wurde beschrieben.

Amide

[0024] Hashimoto et al. (1989) beschreiben Hydroxamsäureverbindungen, von denen behauptet wird, dass sie die Zellproliferation hemmen. Einige der Verbindungen sind Carbamidsäureverbindungen mit einer substituierten Phenyldiongruppe, die über eine arylsubstituierte Alkylengruppe an eine Carbamidsäuregruppe (-CONHOH) gebunden ist.

[0025] Ohtani et al. (1993) beschreiben eine Reihe von Hydroxamsäureverbindungen, von denen behauptet wird, dass sie Inhibitoren der Ras-Transformation sind. Ein paar der Verbindungen sind Carbamidsäureverbindungen mit einer Phenylacylamidogruppe (-NHCOPh), die über eine Phenylen-meta-alkylengruppe, die eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung aufweist, an eine Carbamidsäuregruppe (-CONHOH) gebunden ist. Siehe z.B. die Verbindungen I-29 (Seite 69 des englischen Originals), I-39 (Seite 87 des englischen Originals) und I-41 (Seite 90 des englischen Originals). Die nachstehend dargestellte Verbindung I-41 weist einen Aryl-Leader auf.



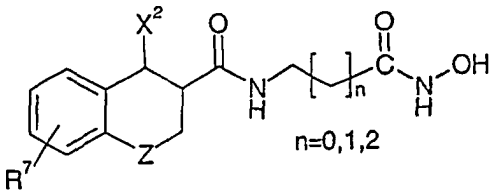
[0026] Onishi et al. (1996) beschreiben verschiedene Hydroxamsäureverbindungen, die eine Phenylgruppe (oder substituierte Phenylgruppe) aufweisen, die über eine Oxazolgruppe an eine Carbamidsäuregruppe gebunden ist. Wie berichtet wurde, hemmen diese Verbindungen ein Deacetylaseenzym, das in der Biosynthese des Lipids A (eine Komponente der äußeren Membran von gramnegativen Bakterien) entscheidend ist.

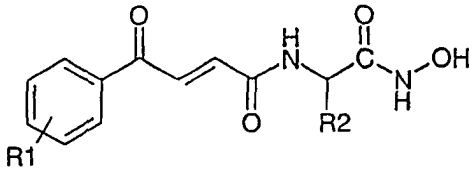
[0027] Parsons et al. (1998) beschreiben eine Reihe von Hydrosamsäureverbindungen, von denen behauptet wird, dass sie selektiv das Wachstum verschiedener menschlicher Tumorzelllinien verhindern.

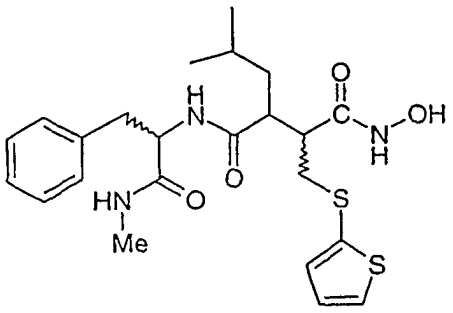
[0028] Einige der Verbindungen sind Carbamidsäureverbindungen mit einer Arylamidgruppe, die über eine Methylen- oder substituierte Methylengruppe an eine Carbamidsäuregruppe gebunden sind (siehe z.B. Seite 16 und 17 des englischen Originals).

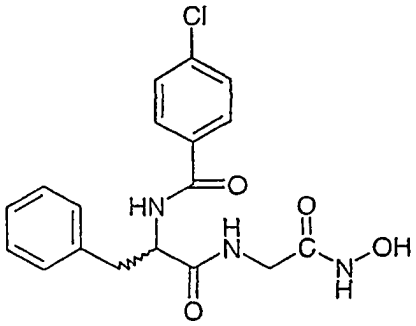
[0029] Einige der Verbindungen sind Carbamidsäureverbindungen mit einer Phenylamidogruppe (-CONH-Ph), die über eine lange Alkylenkette, $-(CH_2)_n-$, worin n = 4 bis 7 ist, an eine Carbamidsäuregruppe (-CONHOH) gebunden ist (siehe z.B. im englischen Original Seite 47, 48 und 58 darin).

[0030] Einige der Verbindungen sind Carbamidsäureverbindungen mit einer Arylgruppe, die über eine kurze Kette an eine Amidgruppe (-CONH-) gebunden ist, die wiederum über eine kurze Kette (z.B. 3 Atome oder weniger) an eine Carbamidsäuregruppe (-CONHOH) gebunden ist. Siehe z.B. im englischen Original Seite 16, 2. Formel; Seite 46, 4. Formel; Seite 51, Verbindung 7; und Seite 61, 2. Formel.









[0031] Richon et al. (1998) beschreiben verschiedene Hydroxamsäureverbindungen, einschließlich SAHA, die anscheinend die HDAC-Aktivität hemmen und in verschiedenen transformierten Zellen eine terminale Differenzierung und/oder Apoptose auslösen (siehe z.B. Tabelle 1 darin).

[0032] Suzuki et al. (1998) beschreiben eine Reihe von Hydroxamsäureverbindungen, von denen behauptet wird, dass sie Antitumoraktivität aufweisen. Einige der Verbindungen sind Carbamidsäureverbindungen mit einer substituierten Phenylamidogruppe (-CONHPh), die über eine Phenylen-meta-ethenylen- oder Phenylen-para-ethylengruppe an eine Carbamidsäuregruppe (-CONHOH) gebunden ist (siehe z.B. im Original Seite 8 und 9, Verbindungen 31-50).

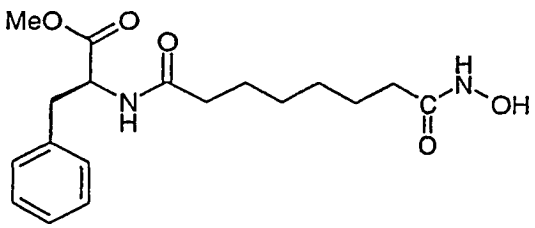
[0033] Breslow et al. (1994, 1995, 1997) beschreiben eine Reihe von Hydroxamsäureverbindungen, von denen behauptet wird, dass sie selektiv eine terminale Differenzierung von neoplastischen Zellen auslösen.

[0034] Einige der Verbindungen sind Carbamidsäureverbindungen mit einer substituierten Phenylacylamidogruppe (-NHCOPh), die über eine lange Alkylenkette, $-(CH_2)_n$, worin n = 4 bis 8 ist, an eine Carbamidsäuregruppe (-CONHOH) gebunden ist.

[0035] Einige der Verbindungen sind Carbamidsäureverbindungen mit einer substituierten Phenylamidogruppe (-CONHPh) oder Phenylacylamidogruppe (-NHCOPh), die über eine lange Alkylenkette, $-(CH_2)_n$, worin n = 4 bis 8 ist (siehe z.B. Spalte 7 und 13 in Breslow et al. (1997)), oder einer Phenylengruppe (siehe z.B. Spalten 24 und 30-31 und Verbindungen 20-55 in Tabelle 1 in Breslow et al. (1997)) an eine Carbamidsäuregruppe (-CONHOH) gebunden ist.

[0036] Eine der Verbindungen ist eine Carbamidsäureverbindung mit einer Benzylamidogruppe ($-CONHCH_2Ph$), die über eine ($-(CH_2)_6-$)-Gruppe an eine Carbamidsäuregruppe (-CONHOH) gebunden ist (siehe z.B. Verbindung 19 in Tabelle 1, Spalte 37, in Breslow et al. (1997)).

[0037] Jung et al. (1997, 1999) beschreiben verschiedene aromatische Hydroxamsäureverbindungen, die anscheinend HDAC hemmen. Einige der Verbindungen weisen eine Phenylamidogruppe (PhCONH-) auf. Eine Verbindung, ein Peptidanalogon, ist nachstehend dargestellt (siehe z.B. Verbindung 6 in Jung et al. (1997); Verbindung 4 in Jung et al. (1999)).



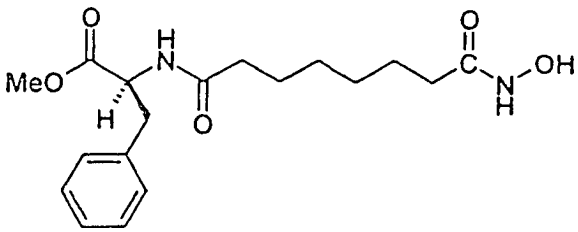
[0038] Kato et al. (1998) beschreiben eine Reihe von aromatischen Hydroxamsäureverbindungen, die eine Arylgruppe umfassen, die über eine Alkylengruppe an eine Carbamidsäuregruppe gebunden ist, die anscheinend bei der Behandlung von neurodegenerativen Leiden aktiv ist. Eine Verbindung, 4-1 in den Spalten 63-64, weist eine Phenylamidogruppe (PhCONH-) auf, die über eine ($-(CH_2)_5-$)-Gruppe an eine Carbamidsäuregruppe

gebunden ist.

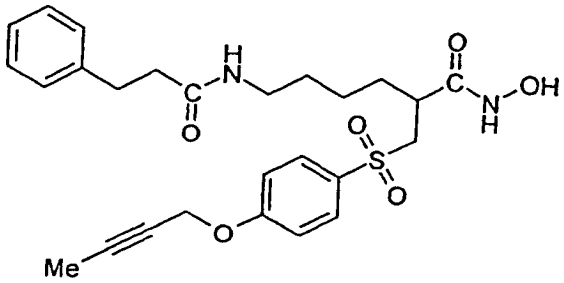
[0039] Glick et al. (1999) beschreiben die anscheinend apoptotischen und differenzierenden Wirkungen von m-Carboxyzimtsäurebishydroxamid (CBHA) auf verschiedene Tumorzelllinien.

[0040] Massa et al. (2001) beschreiben verschiedene Hydroxamsäureverbindungen, die eine Benzoylgruppe (oder substituierte Benzoylgruppe) aufwiesen, die über eine Pyrrolylgruppe und eine C_2-Alkylengruppe (-CH=CH- oder $-CH_2CH_2-$) an eine Carbamidsäuregruppe gebunden ist. Die Verbindungen wiesen anscheinend HDAC-Hemmwirkung im mikromolaren Bereich auf.

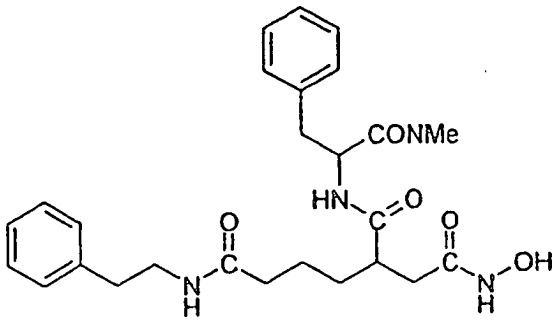
[0041] K. Schmidt et al., Archiv. Pharm., Bd. 332, Nr. 10, S. 353-357 (1999), beschreiben verschiedene Histondeacetylaseinhibitoren, einschließlich der folgenden Verbindungen (Nr. 3 in Schema 1 auf Seite 353 darin):



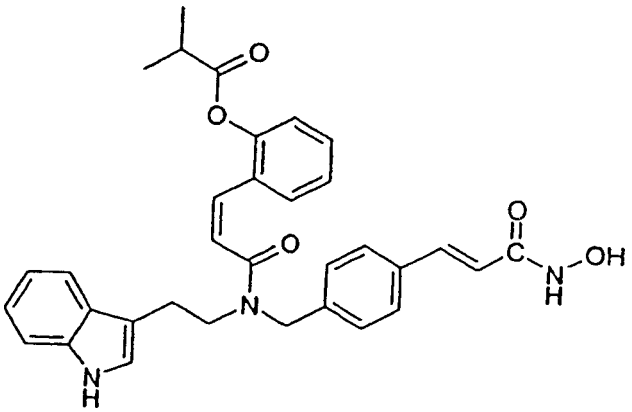
[0042] R. Barnett et al., Internationale Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer WO 00/44709, veröffentlicht am 3. August 2000, beschreiben eine Reihe von acetylenischen, auf α-Aminosäuren basierenden Sulfonamidhydroxamsäure-TACE-Inhibitoren, offensichtlich einschließlich der folgenden Verbindung:



[0043] T. Bocan et al., Internationale Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer WO 98/26773, veröffentlicht am 25. Juni 1998, beschreiben eine Reihe von Matrixmetallproteinaseinhibitoren, die anscheinend bei der Behandlung von neurologischen Leiden und bei der Förderung der Wundheilung von Nutzen sind, offensichtlich einschließlich der folgenden Verbindung:



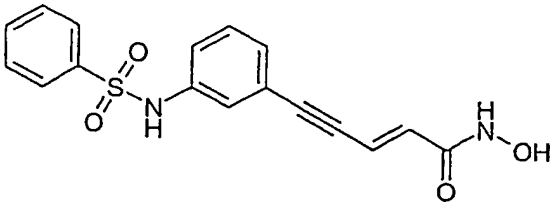
[0044] K. Bair et al., Internationale Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer WO 02/22577, veröffentlicht am 21. März 2002 (Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H.), scheint eine Reihe von Deacetylaseinhibitoren zu offenbaren, einschließlich der folgenden Verbindung, die in Beispiel 129 auf Seite 51 darin angeführt ist:



Sulfonamide

[0045] Oxamflatin, auch als (2E)-5-[3-[(Phenylsulfonyl)amino]phenyl]pent-2-en-4-inhydroxamsäure bekannt, das nachstehend dargestellt ist, weist nachgewiesenerweise in vitro antiproliferative Aktivität gegen verschiedene Tumorzelllinien bei Mäusen und Menschen und in vivo Antitumoraktivität gegen B16-Melanome auf (siehe z.B. Sonoda et al. (1996); Kim et al. (1999)).

Oxamflatin



[0046] Ohtani et al. (1993) beschreiben eine Reihe von Hydroxamsäureverbindungen, von denen behauptet wird, dass sie Inhibitoren der Ras-Transformation sind. Viele der Verbindungen sind Hydroxamsäureverbindungen, die eine Sulfonamidgruppe und einen der folgenden Säure-Leader aufweisen: Phenylen-ortho-alkylen (z.B. I-10); Phenylen-meta-alkylen (z.B. I-24); Phenylen-para-alkylen (z.B. I-12); oder Naphthylen-1,2-diyl (z.B. I-20). In jedem Fall ist die Sulfonamidgruppe -SO_2NR-, im Gegensatz zu -$NRSO_2$-. Außerdem ist die endständige Arylgruppe in jedem Fall direkt ohne dazwischenliegenden Aryl-Leader an die (-SO_2NR-)-Sulfonamidgruppe gebunden. Ohtani et al. (1996) beschreiben ähnliche Verbindungen.

[0047] Richon et al. (2001) beschreiben verschiedene verzweigte Verbindungen, die anscheinend Histondeacetylase hemmen. Siehe die Tabelle auf Seite 96-101 darin. Einige der Verbindungen sind Carbamidsäureverbindungen mit einer Carbamidsäuregruppe (-CONHOH), die an eine Verzweigungsstelle gebunden sind, an der zwei Arylgruppen hängen. Ein paar lineare Carbamidsäureverbindungen sind ebenfalls beschrieben, einschließlich einer einzelnen (-SO_2NH-)-Sulfonamidcarbamidsäure mit einem (-$(CH_2)_5$-)-Säure-Leader (Verbindung 671).

[0048] Delorme et al. (2001) beschreiben verschiedene Carbamidsäureverbindungen, einschließlich Verbindungen mit unter anderem einer Sulfonamidgruppe. Von den 108 Verbindungen in der Tabelle auf Seite 114-123 darin sind 88 Carbamidsäuren (-CONHOH) und der Rest endständige Amide -CONHR. Von den 88 Carbamidsäureverbindungen weisen 54 eine Sulfonamidbindung auf.

[0049] Von den 54 Sulfonamidcarbamidsäuren weisen 51 eine (-SO_2NR-)-Sulfonamidgruppe auf und 3 (Verbindung 98, 161 und 162) eine (-$NRSO_2$-)-Sulfonamidgruppe.

[0050] Alle 54 Sulfonamidcarbamidsäuren weisen eine Phenylenalkylensäure-Leadergruppe auf (analog zu Q^2 hierin). Von den 54 Verbindungen weisen 52 eine Phenylen-para-alkylengruppe und nur 2 (Verbindung 41 und 26) eine Phenylen-meta-alkylengruppe (-Ph-CH_2- bzw. -Ph-$(CH_2)_4$-) auf. Verbindung 41 und 26 weisen beide eine (-SO_2NR-)-Sulfonamidgruppe auf, im Gegensatz zu einer -$NRSO_2$-Sulfonamidgruppe; Erstere weist eine Benzothiophenylgruppe auf, und Letztere eine Phenylgruppe.

[0051] Alle außer einer der 54 Sulfonamidcarbamidsäuren weisen eine Arylgruppe auf, die direkt an das Sul-

fonamid gebunden ist; Verbindung 100 weist eine Benzylgruppe (Ph-CH_2-) auf, die an eine (-SO_2NR-)-Sulfonamidgruppe gebunden ist, die an Phenylen-para-ethylen gebunden ist.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0052] Ein Aspekt der Erfindung betrifft Carbamidsäure-Wirkstoffe, wie sie hierin beschrieben sind, die HDAC-Aktivität hemmen.

[0053] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Wirkstoffe, wie sie hierin beschrieben sind, zur Behandlung eines proliferativen Leidens, wie z.B. Krebs, Psoriasis usw.

[0054] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Wirkstoffe, wie sie hierin beschrieben sind, zur Behandlung von Leiden, die bekannterweise durch HDAC vermittelt werden oder bekannterweise durch HDAC-Inhibitoren (wie z.B. Trichostatin A) behandelt werden.

[0055] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, die eine Verbindung, wie sie hierin beschrieben ist, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0056] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verfahren zur Hemmung von HDAC in einer Zelle in vitro, umfassend das Kontaktieren der Zelle mit einer wirksamen Menge eines Wirkstoffs, wie hierin beschrieben ist.

[0057] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verfahren zur Hemmung der Zellproliferation in vitro, umfassend das Kontaktieren einer Zelle mit einer wirksamen Menge eines Wirkstoffs, wie hierin beschrieben ist.

[0058] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft einen Wirkstoff, wie er hierin beschrieben ist, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines menschlichen oder tierischen Körpers.

[0059] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung eines Wirkstoffs, wie hierin beschrieben ist, zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung eines proliferativen Leidens. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das proliferative Leiden Krebs. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das proliferative Leiden Psoriasis.

[0060] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung eines Wirkstoffs zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von beispielsweise Leiden, die bekannterweise durch HDAC vermittelt werden oder bekannterweise durch HDAC-Inhibitoren (wie z.B. Trichostatin A) behandelt werden, wie hierin erläutert ist.

[0061] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Set, umfassend (a) den Wirkstoff, der vorzugsweise in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung und in einem geeigneten Behälter und/oder mit geeigneter Verpackung bereitgestellt ist; und (b) Anleitungen zur Verwendung, beispielsweise schriftliche Anleitungen zur Verabreichung des Wirkstoffs.

[0062] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen, die durch ein hierin beschriebenes Syntheseverfahren oder ein Verfahren, das ein hierin beschriebenes Syntheseverfahren umfasst, erhältlich sind.

[0063] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen, die durch ein hierin beschriebenes Syntheseverfahren oder ein Verfahren, das ein hierin beschriebenes Syntheseverfahren umfasst, erhalten wurden.

[0064] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft neue Zwischenprodukte, wie sie hierin beschrieben sind, die zur Verwendung in den hierin beschriebenen Syntheseverfahren geeignet sind.

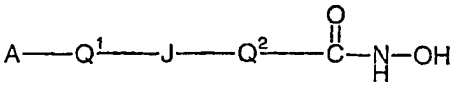
[0065] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung solcher neuer Zwischenprodukte, wie sie hierin beschrieben sind, in den hierin beschriebenen Syntheseverfahren.

[0066] Wie für Fachleute auf dem Gebiet der Erfindung offensichtlich ist, beziehen sich Merkmale und bevorzugte Ausführungsformen eines Aspekts der Erfindung auch auf andere Aspekte der Erfindung.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Verbindungen

[0067] In einer Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Carbamidsäureverbindungen der Formel



(1)

worin:
A eine Arylgruppe ist;
Q^1 eine Aryl-Leadergruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen ist;
J eine Amidbindung ist, die ausgewählt ist aus:

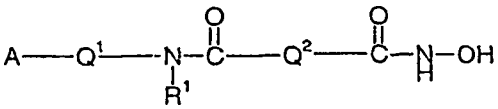


und

R^1 ein Amidosubstituent ist; und
Q^2 eine Säure-Leadergruppe ist;
und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate, Amide, Ester, Ether, chemisch geschützte Formen und Prodrugs davon.

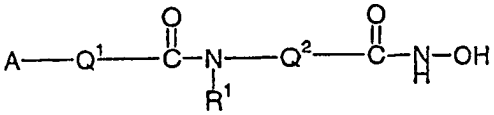
[0068] In bevorzugten Ausführungsformen ist die Carbamidsäuregruppe -C(=O)NHOH unmodifiziert (ist z.B. kein Ester).

[0069] In einer bevorzugten Ausführungsform ist J $-NR^1CO-$, und die Verbindungen weisen die folgende Formel auf:



(2)

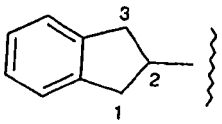
[0070] In einer bevorzugten Ausführungsform ist J $-CONR^1-$, und die Verbindungen weisen die folgende Formel auf:



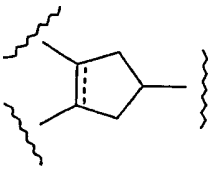
(3)

[0071] In einer Ausführungsform, worin Q^1 ein Aryl-Leader ist, ist die Arylgruppe A über eine kovalente Einfachbindung an Q^1 gebunden.

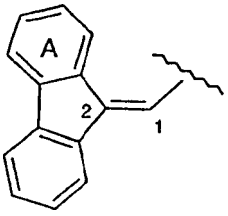
[0072] In einer Ausführungsform, worin Q^1 ein zyklischer Aryl-Leader ist, kann die Arylgruppe A an Q^1 kondensiert sein, sodass die Gruppierung A-Q^1- eine kondensierte polyzyklische Struktur bildet. Beispielsweise wird die Gruppierung 2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl, die von Indan (2,3-Dihydro-1H-iden) abgeleitet ist, als Phenylgruppe (A) betrachtet, die an eine C_5-Cycloalkylgruppe (Q^1) kondensiert ist:



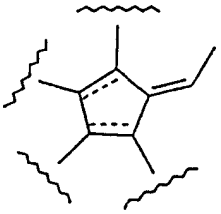
[0073] In solchen Fällen kann der Tridentataryl-Leader Q^1 wie folgt dargestellt werden:



[0074] In einem ähnlichen Beispiel wird die Gruppierung 9H-Fluoren-9-yl, die von Fluoren abgeleitet ist, als zwei Phenylgruppen betrachtet (von denen eine beliebige A ist), die an eine C_5-Cycloalkylgruppe kondensiert sind, die einen Teil von Q^1 darstellt:



[0075] In solchen Fällen kann der Pentadentataryl-Leader Q^1 wie folgt dargestellt werden:



Die Arylgruppe A

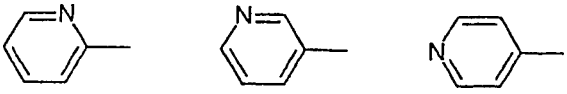
[0076] Die Arylgruppe A ist eine C_{5-20}-Arylgruppe und ist gegebenenfalls substituiert.

[0077] In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine C_{5-20}-Heteroarylgruppe und ist gegebenenfalls substituiert. In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine monozyklische C_{5-20}-Heteroarylgruppe und ist gegebenenfalls substituiert. In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine monozyklische C_{5-6}-Heteroarylgruppe und ist gegebenenfalls substituiert.

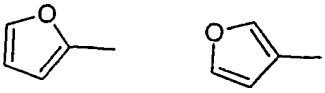
[0078] In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine C_{5-20}-Carboarylgruppe und ist gegebenenfalls substituiert. In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine monozyklische C_{5-20}-Carboarylgruppe und ist gegebenenfalls substituiert. In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine monozyklische C_{5-6}-Carboarylgruppe und ist gegebenenfalls substituiert. In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine Phenylgruppe und ist gegebenenfalls substituiert.

[0079] In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine C_{5-20}-Arylgruppe, die von einem der Folgenden abgeleitet ist: Benzol, Pyridin, Furan, Indol, Pyrrol, Imidazol, Naphthalin, Chinolin, Benzimidazol, Benzothiofuran, Fluoren, Acridin und Carbazol.

[0080] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Ar eine Pyridylgruppe oder eine substituierte Pyridylgruppe, wie z.B. 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl:



[0081] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Ar eine Furanylgruppe oder eine substituierte Furanylgruppe, wie z.B. Furan-2-yl oder Furan-3-yl:

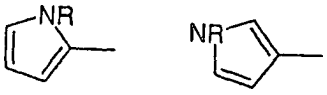


[0082] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Ar eine Thiophenylgruppe oder eine substituierte Thiophe-

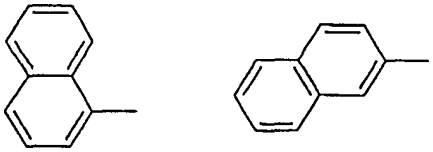
nylgruppe, wie z.B. Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl:



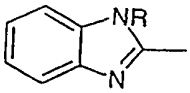
[0083] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Ar eine Pyrrolylgruppe oder eine substituierte Pyrrolylgruppe, wie z.B. Pyrrol-2-yl oder Pyrrol-3-yl:



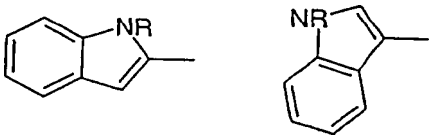
[0084] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Ar eine Naphthylgruppe oder eine substituierte Naphthylgruppe, wie z.B. Naphth-1-yl oder Naphth-2-yl:



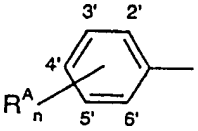
[0085] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Ar eine Benzimidazolylgruppe oder eine substituierte Benzimidazolylgruppe, wie z.B. Benzimidazol-2-yl:



[0086] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Ar eine Indolylgruppe oder eine substituierte Indolylgruppe, wie z.B. Indol-2-yl oder Indol-3-yl:

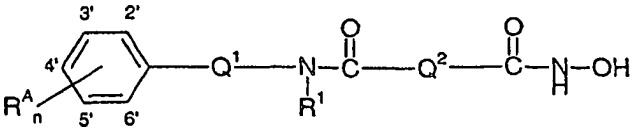


[0087] In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe der Formel:



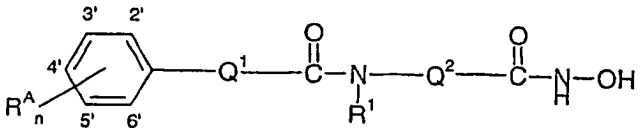
worin n eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist und die R^A unabhängig voneinander Substituenten sind, wie sie hierin definiert sind.

[0088] In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, J ist $-NR^1CO-$, und die Verbindungen weisen die folgenden Formel auf:



(4)

[0089] In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, J ist $-CONR^1-$, und die Verbindungen weisen die folgenden Formel auf:



(5)

[0090] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n eine ganze Zahl von 0 bis 5.

[0091] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n eine ganze Zahl von 0 bis 4.

[0092] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n eine ganze Zahl von 0 bis 3.

[0093] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n eine ganze Zahl von 0 bis 2.

[0094] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n = 0 oder 1.

[0095] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n eine ganze Zahl von 1 bis 5.

[0096] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n eine ganze Zahl von 1 bis 4.

[0097] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n eine ganze Zahl von 1 bis 3.

[0098] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n = 1 oder 2.

[0099] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n = 5.

[0100] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n = 4.

[0101] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n = 3.

[0102] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n = 2.

[0103] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n = 1.

[0104] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n = 0.

[0105] Wenn die Phenylgruppe weniger als die volle Anzahl an Ringsubstituenten R^A hat, können sie in beliebiger Kombination angeordnet sein. Wenn beispielsweise n = 1 ist, kann R^A an der 2'-, 3'-, 4'-, 5'- oder 6'-Position sein. Auf ähnliche Weise können, wenn n = 2 ist, die R^A-Gruppen beispielsweise an den 2',3'-, 2',4'-, 2',5'-, 2',6'-, 3',4'- oder 3',5'-Positionen sein. Wenn n = 3 ist, können die drei R^A-Gruppen beispielsweise an den 2',3',4'-, 2',3',5'-, 2',3',6'- oder 3',4',5'-Positionen sein.

[0106] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n = 1 und die R^A-Gruppe an der 4'-Position.

[0107] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n = 2 und eine R^A-Gruppe an der 4'-Position und die andere R^A-Gruppe an der 2'-Position.

[0108] In einer bevorzugten Ausführungsform ist n = 2 und eine R^A-Gruppe an der 4'-Position und die andere R^A-Gruppe an der 3'-Position.

[0109] Jeder Arylsubstituent R^A ist ein Substituent, wie er hierin definiert ist.

[0110] Beispiele für bevorzugte Arylsubstituenten R^A umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, die Folgenden: Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Trifluormethoxy, Phenoxy, Methylthio, Trifluormethylthio, Hydroxymethyl, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Amido (unsubstituiert, d.h. $-CONH_2$), Acetamido, Acetyl, Nitro, Sulfonamido (unsubstituiert, d.h. $-SO_2NH_2$) und Phenyl.

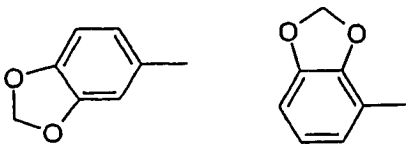
[0111] In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine aus Folgenden ausgewählte Phenylgruppe:
para-(Fluor)phenyl; ortho-(Fluor)pheny; meta-(Fluor)phenyl;
para-(Chlor)phenyl; ortho-(Chlor)phenyl; meta-(Chlor)phenyl;

para-(Brom)phenyl; ortho-(Brom)phenyl; meta-(Brom)phenyl;
para-(Iod)phenyl; ortho-(Iod)phenyl; meta-(Iod)phenyl;
para-(Methyl)phenyl; ortho-(Methyl)phenyl; meta-(Methyl)phenyl;
para-(Ethyl)phenyl; ortho-(Ethyl)phenyl; meta-(Ethyl)phenyl;
para-(Isopropyl)phenyl; ortho-(Isopropyl)phenyl; meta-(Isopropyl)phenyl;
para-(t-Butyl)phenyl; ortho-(t-Butyl)phenyl; meta-(t-Butyl)phenyl;
para-(Cyano)phenyl; ortho-(Cyano)phenyl; meta-(Cyano)phenyl;
para-(Trifluormethyl)phenyl; ortho-(Trifluormethyl)phenyl; meta-(Trifluormethyl)phenyl;
para-(Hydroxy)phenyl; ortho-(Hydroxy)phenyl; meta-(Hydroxy)phenyl;
para-(Methoxy)phenyl; ortho-(Methoxy)phenyl; meta-(Methoxy)phenyl;
para-(Ethoxy)phenyl; ortho-(Ethoxy)phenyl; meta-(Ethoxy)phenyl;
para-(Isopropoxy)phenyl; ortho-(Isopropoxy)phenyl; meta-(Isopropoxy)phenyl;
para-(Trifluormethoxy)phenyl; ortho-(Trifluormethoxy)phenyl; meta-(Trifluormethoxy)phenyl;
para-(Phenoxy)phenyl; ortho-(Phenoxy)phenyl; meta-(Phenoxy)phenyl;
para-(Methylthio)phenyl; ortho-(Methylthio)phenyl; meta-(Methylthio)phenyl;
para-(Trifluormethylthio)phenyl; ortho-(Trifluormethylthio)phenyl; meta-(Trifluormethylthio)phenyl;
para-(Hydroxymethyl)phenyl; ortho-(Hydroxymethyl)phenyl; meta-(Hydroxymethyl)phenyl;
para-(Amino)phenyl; ortho-(Amino)phenyl; meta-(Amino)phenyl;
para-(Dimethylamino)phenyl; ortho-(Dimethylamino)phenyl; meta-(Dimethylamino)phenyl;
para-(Diethylamino)phenyl; ortho-(Diethylamino)phenyl; meta-(Diethylamino)phenyl;
para-(Morpholino)phenyl; ortho-(Morpholino)phenyl; meta-(Morpholino)phenyl;
para-(Amido)phenyl; ortho-(Amido)phenyl; meta-(Amido)phenyl;
para-(Acetamido)phenyl; ortho-(Acetamido)phenyl; meta-(Acetamido)phenyl;
para-(Acetyl)phenyl; ortho-(Acetyl)phenyl; meta-(Acetyl)phenyl;
para-(Nitro)phenyl; ortho-(Nitro)phenyl; meta-(Nitro)phenyl;
para-(Sulfonamido)phenyl; ortho-(Sulfonamido)phenyl; meta-(Sulfonamido)phenyl;
para-(Phenyl)phenyl; ortho-(Phenyl)phenyl; meta-(Phenyl)phenyl.

[0112] In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine aus Folgenden ausgewählte substituierte Phenylgruppe:
para-(Fluor)phenyl;
para-(Chlor)phenyl;
para-(Brom)phenyl;
para-(Iod)phenyl;
para-(Methyl)phenyl;
para-(Ethyl)phenyl;
para-(Isopropyl)phenyl;
para-(t-Butyl)phenyl;
para-(Cyano)phenyl;
para-(Trifluormethyl)phenyl;
para-(Hydroxy)phenyl;
para-(Methoxy)phenyl;
para-(Ethoxy)phenyl;
para-(Isopropoxy)phenyl;
para-(Trifluormethoxy)phenyl;
para-(Phenoxy)phenyl;
para-(Methylthio)phenyl;
para-(Trifluormethylthio)phenyl;
para-(Hydroxymethyl)phenyl;
para-(Amino)phenyl;
para-(Dimethylamino)phenyl;
para-(Diethylamino)phenyl;
para-(Morpholino)phenyl;
para-(Amido)phenyl;
para-(Acetamido)phenyl;
para-(Acetyl)phenyl;
para-(Nitro)phenyl;
para-(Sulfonamido)phenyl; und
para-(Phenyl)phenyl.

[0113] In einer bevorzugten Ausführungsform ist A eine aus Folgenden ausgewählte substituierte Phenylgruppe:
ortho,para-Di(methoxy)phenyl;
ortho,para-Di(halogen)phenyl;
ortho,para-Di(fluor)phenyl;
ortho-(Methoxy),para-(methyl)phenyl;
ortho-(Methoxy),para-(trifluormethyl)phenyl;
ortho-(Trifluormethyl),para-(halogen)phenyl;
ortho,meta-Di(trifluormethyl)phenyl;
ortho-(Halogen),meta-(trifluormethyl)phenyl;
meta,para-Di(halogen)phenyl;
meta,para-Di(hydroxy)phenyl;
meta,para-Di(methyl)phenyl;
meta,para-Di(methoxy)phenyl;
meta-(Halogen),para-(nitro)phenyl;
3',5'-Di(trifluormethyl)phenyl);
3'-(Trifluormethyl),5'-(methoxy)phenyl;
3'-(Trifluormethyl),5'-(halogen)phenyl;
2'-(Halogen),5'-(methyl)phenyl;
2',6'-Di(methyl)phenyl;
2'6'-Di(halogen)phenyl;
2',6'-Di(isopropyl)phenyl;
2',4',6'-Tri(halogen)phenyl;
3',4',5'-Tri(halogen)phenyl;
3',4',5'-Tri(methoxy)phenyl;
2',5'-Di(halogen)-4'-(hydroxy)phenyl; und
3'-(Trifluormethyl),5',6'-di(halogen)phenyl.

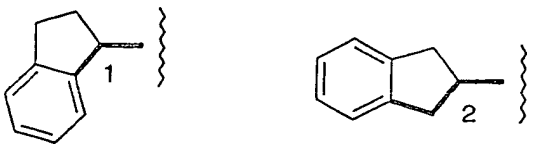
[0114] In einer Ausführungsform ist n = 2 oder größer und zwei Substituenten R^A bilden zusammen einen zweizähnigen Substituenten. In einer Ausführungsform ist der zweizähnige Substituent an benachbarte Phenylringkohlenstoffatome gebunden. In einer Ausführungsform ist der zweizähnige Substituent -O-CH_2-O. In einer Ausführungsform ist A beispielsweise eines aus:



Die Aryl-Leadergruppe Q^1: Rückgratlänge

[0115] Die Aryl-Leadergruppe Q^1 weist ein Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen auf; d.h. die kürzeste Kette von Atomen, welche die Arylgruppe A und die Linkergruppe J verbindet, weist 2 oder mehr Atome auf, genauer gesagt 2 oder mehr Kohlenstoffatome. Auf diese Weise sind Gruppen, wie Methylen (-CH_2-) und substituiertes Methylen (-CR_2- und -CHR-), ausgeschlossen.

[0116] Wenn es zwei oder mehr Wege gibt, welche die Arylgruppe A und die Amidgruppe J verbinden, dass ist der kürzeste Weg relevant. In den nachstehend dargestellten Ausführungsformen, bei denen die Gruppierung -A-Q^1- von Indan (2,3-Dihydro-1H-inden) abgeleitet ist, wird A beispielsweise als Phenylgruppe betrachtet, die an Q^1, eine C_5-Cycloalkylgruppe, kondensiert ist.

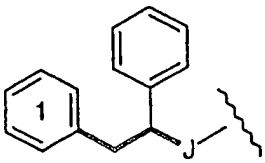


[0117] In jedem Fall gibt es zwei Wege zur Arylgruppe. Im ersten Fall weist ein Weg 1 Kohlenstoffatom und der andere Weg 3 Kohlenstoffatome auf, sodass die relevante Rückgratlänge 1 beträgt. Im zweiten Fall weisen beide Wege 2 Kohlenstoffatome auf, sodass die relevante Rückgratlänge 2 beträgt.

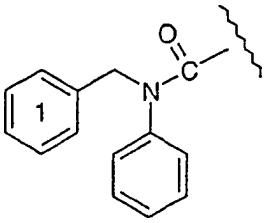
[0118] In einer Ausführungsform gibt es nur einen einzigen Weg (d.h. eine einzige Kette), der die Arylgruppe

A und die Amidgruppe J verbindet.

[0119] Wenn die Gruppe A-Q^1- zwei oder mehr Arylgruppen aufweist, ist die Arylgruppe, die, gemessen durch Zählen der Kettenatome, am weitesten von der Amidgruppe entfernt ist, als A identifiziert; das relevante Rückgrat ist dann die kürzeste Kette von Atomen, die diese Arylgruppe und die Amidgruppe J verbindet. Wenn beispielsweise die Gruppe A-Q^1- wie nachstehend dargestellt aussieht, ist die mit "1" markierte Phenylgruppe als A identifiziert, Q^1 ist -$CH_2CH(Ph)$- (d.h. substituiertes Ethylen), und die Rückgratlänge beträgt 2.



[0120] Wenn die Amidgruppe -NR^1CO- (im Gegensatz zu -$CONR^1$-) ist und der nachstehend erläuterte Substituent R^1 eine Arylgruppe (oder zwei oder mehr Arylgruppen) ist oder umfasst, dann ist die Arylgruppe, die, gemessen durch Zählen der Kettenatome, am weitesten vom Amidgruppenstickstoffatom entfernt ist, als A identifiziert. Wenn die Gruppe beispielsweise das nachstehende A-Q^1-NR^1CO- ist, ist die mit "1" markierte Phenylgruppe als A identifiziert, Q^1 ist -CH_2-, und die Rückgratlänge beträgt 1.



[0121] In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen auf.

[0122] In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 4 Kohlenstoffatomen auf.

[0123] In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 5 Kohlenstoffatomen auf.

[0124] In einer Ausführungsform weist die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus:
2 bis 7 Kohlenstoffatomen;
2 bis 6 Kohlenstoffatomen; oder
2 bis 5 Kohlenstoffatomen auf.

[0125] In einer Ausführungsform weist die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus:
3 bis 7 Kohlenstoffatomen;
3 bis 6 Kohlenstoffatomen; oder
3 bis 5 Kohlenstoffatomen auf.

[0126] In einer Ausführungsform weist die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus:
4 bis 7 Kohlenstoffatomen;
4 bis 6 Kohlenstoffatomen; oder
4 bis 5 Kohlenstoffatomen auf.

[0127] In einer Ausführungsform weist die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus 2 Kohlenstoffatomen auf.

[0128] In einer Ausführungsform weist die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus 3 Kohlenstoffatomen auf.

[0129] In einer Ausführungsform weist die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus 4 Kohlenstoffatomen auf.

[0130] In einer Ausführungsform weist die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus 5 Kohlenstoffatomen auf.

Die Aryl-Leadergruppe Q^1: Alkylen

[0131] Die Aryl-Leadergruppe Q^1 weist ein Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen auf und ist eine teilweise ungesättigte C_{2-7}-Alkylengruppe.

[0132] In einer bevorzugten Ausführungsform weist Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen auf und ist eine teilweise ungesättigte C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0133] In einer bevorzugten Ausführungsform weist Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen auf und ist eine teilweise ungesättigte aliphatische C_{2-7}-Alkylengruppe.

[0134] In einer bevorzugten Ausführungsform weist Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen auf und ist eine teilweise ungesättigte aliphatische C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0135] In einer bevorzugten Ausführungsform weist Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen auf und ist eine teilweise ungesättigte lineare C_{2-7}-Alkylengruppe.

[0136] In einer bevorzugten Ausführungsform weist Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen auf und ist eine teilweise ungesättigte lineare C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0137] In einer bevorzugten Ausführungsform weist Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen auf und ist eine teilweise ungesättigte verzweigte C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0138] In einer bevorzugten Ausführungsform weist Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen auf und ist eine teilweise ungesättigte verzweigte C_{4-7}-Alkylengruppe.

[0139] In einer bevorzugten Ausführungsform weist Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen auf und ist eine teilweise ungesättigte alizyklische C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0140] In einer bevorzugten Ausführungsform weist Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen auf und ist eine teilweise ungesättigte alizyklische C_{4-7}-Alkylengruppe.

[0141] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^1 eine teilweise ungesättigte Alkylengruppe und am Kohlenstoffatom, das neben J liegt, nicht gesättigt. In solch einer Ausführungsform ist beispielsweise -Q^1-J- als -CH=CH-CH_2-J- ausgeschlossen, aber -Q^1-J- als -CH_2-CH=CH-J- ist eingeschlossen. Verbindungen dieser Ausführungsform weisen im Vergleich zu den analogen ausgeschlossenen Verbindungen überraschende und unerwartete Aktivität auf.

[0142] Wie nachstehend im Zusammenhang mit Isomeren erläutert ist, gilt anzumerken, dass, wenn eine Unsättigung Isomere, z.B. cis- und tras-, E- und Z- usw. und Kombinationen daraus, erlaubt, ein Verweis auf ein Isomer als Verweis auf alle solche Isomere zu verstehen ist, sofern nicht anders angegeben wird.

Die Aryl-Leadergruppe Q^1: Substituenten

[0143] In einer Ausführungsform ist Q^1 unsubstituiert.

[0144] In einer Ausführungsform ist Q^1 gegebenenfalls substituiert.

[0145] In einer Ausführungsform ist Q^1 substituiert.

[0146] Beispiele für Substituenten auf Q^1 umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, solche, die nachstehend unter der Überschrift "Substituenten" beschrieben sind.

[0147] In einer bevorzugten Ausführungsform sind Substituenten auf Q^1, falls vorhanden, unabhängig voneinander ausgewählt aus: Halogen, Hydroxy, Ether (z.B. C_{1-7}-Alkoxy), C_{5-20}-Aryl, Acyl, Amido und Oxo.

[0148] In einer bevorzugten Ausführungsform sind Substituenten auf Q^1, falls vorhanden, unabhängig voneinander ausgewählt aus -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -OPr, Ph und =O.

[0149] In einer bevorzugten Ausführungsform sind Substituenten auf Q^1, falls vorhanden, -OH oder -Ph.

[0150] In einer bevorzugten Ausführungsform sind Substituenten auf Q^1, falls vorhanden, -Ph.

[0151] In einer Ausführungsform ist, wenn Q^1 substituiert ist, es am Kohlenstoffatom, das neben J liegt, nicht substituiert. In solch einer Ausführungsform ist -Q^1-J- beispielsweise als -CH=CH(Me)-J- ausgeschlossen, aber -Q^1-J- als -CH(Me)=CH-J- ist eingeschlossen. Verbindungen dieser Ausführungsform weisen im Vergleich zu den analogen ausgeschlossenen Verbindungen überraschende und unerwartete Aktivität auf.

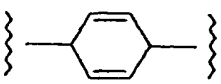
Die Aryl-Leadergruppe Q^1: Bestimmte Ausführungsformen

[0152] Es gilt anzumerken, dass bei Ausführungsformen, die z.B. bestimmte Rückgratlängen usw. ausschließen, die nachstehend angeführten entsprechenden Spezies auf ähnliche Weise aus den jeweiligen nachstehend beschriebenen Ausführungsformen ausgeschlossen sind.

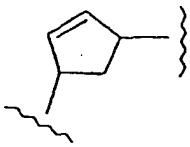
[0153] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^1 aus Folgenden ausgewählt:
-CH=CH-;
-CH=CHCH_2- und -CH_2CH=CH-;
-CH=CHCH_2CH_2-, -CH_2CH=CHCH_2-, und -CH_2CH_2CH=CH-;
-CH=CH$CH_2CH_2CH_2$-, -CH_2CH=CHCH_2CH_2-, -CH_2CH_2CH=CHCH_2-, und -$CH_2CH_2CH_2$CH=CH-;
-CH=CH$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -CH_2CH=CH$CH_2CH_2CH_2$-, -CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$CH=CHCH_2-, und -$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH-;
-C$(CH)_3$=CH- und -CH=C(CH_3)-;
-C(CH_3)=CHCH_2-, -CH=C$(CH_3)CH_2$-, und -CH=CHCH(CH_3)-;
-CH(CH_3)CH=CH-, -CH_2C(CH_3)=CH-, und -CH_2CH=C(CH_3)-;
-CH=CHCH=CH-;
-CH=CHCH=CHCH_2-, -CH_2CH=CHCH=CH-, und -CH=CHCH_2CH=CH-;
-CH=CHCH=CHCH_2CH_2-, -CH=CHCH_2CH=CHCH_2-, -CH=CHCH_2CH_2CH=CH-, -CH_2CH=CHCH=CHCH_2-, -CH_2CH=CHCH_2CH=CH-, und -CH_2CH_2CH=CHCH=CH-;
-C(CH_3)=CHCH=CH-, -CH=C(CH_3)CH=CH-, -CH=CHC(CH_3)=CH-, und -CH=CHCH=C(CH_3)-;
-C≡C-;
-C≡CCH_2-, -CH_2C≡C-; -C≡CCH(CH_3)-, und -CH(CH_3)C≡C-;
-C≡CCH_2CH_2-, -CH_2C≡CCH_2-, und -CH_2CH_2C≡C-;
-C≡CCH$(CH_3)CH_2$- und -C≡CCH_2CH(CH_3)-;
-CH(CH_3)C≡CCH_2- und -CH_2C≡CCH(CH_3)-;
-CH$(CH_3)CH_2$C≡C- und -CH_2CH(CH_3)C≡C-;
-C≡CCH=CH-, -CH=CHC≡C-, und -C≡CC≡C-;
-C≡C$CH_2CH_2CH_2$- und -$CH_2CH_2CH_2$C≡C-;
-C≡C$CH_2CH_2CH_2CH_2$- und -$CH_2CH_2CH_2CH_2$C≡C-;
-C≡CCH=CHCH=CH-, -CH=CHC≡C-CH=CH-, und -CH=CHCH=CHC≡C-;
-C(CH_3)=CHC≡C-, -CH=C(CH_3)C≡C-, -C≡CC(CH_3)=CH-, und -C≡CCH=C(CH_3)-;
Cyclopentenylen; und
Cyclohexenylen und Cyclehexadienylen.

[0154] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^1 ausgewählt aus:
-CH=CH-;
-CH=CH-CH=CH-;
-CH=CH$CH_2CH_2CH_2$- und -$CH_2CH_2CH_2$CH=CH-;
-CH=CH$CH_2CH_2CH_2CH_2$- und -$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH-;
-C(CH_3)=CHCH=CH-, -CH=C(CH_3)CH=CH-, -CH=CHC(CH_3)=CH-, und -CH=CHCH=C(CH_3)-;

(2,5-Cyclohexadien-1,4-ylen)



(4-Cyclopenten-1,3-ylen)

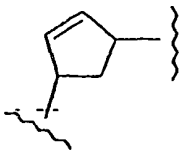


(2-Cyclohexen-1,4-ylen)



[0155] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^1 ausgewählt aus:
-CH=CH-;
-CH=CH-CH=CH-;
$-C(CH_3)=CHCH=CH-$, $-CH=C(CH_3)CH=CH-$, $-CH=CHC(CH_3)=CH-$, und $-CH=CHCH=C(CH_3)-$;
$-CH=CHCH_2CH_2CH_2-$ und $-CH_2CH_2CH_2CH=CH-$; und,

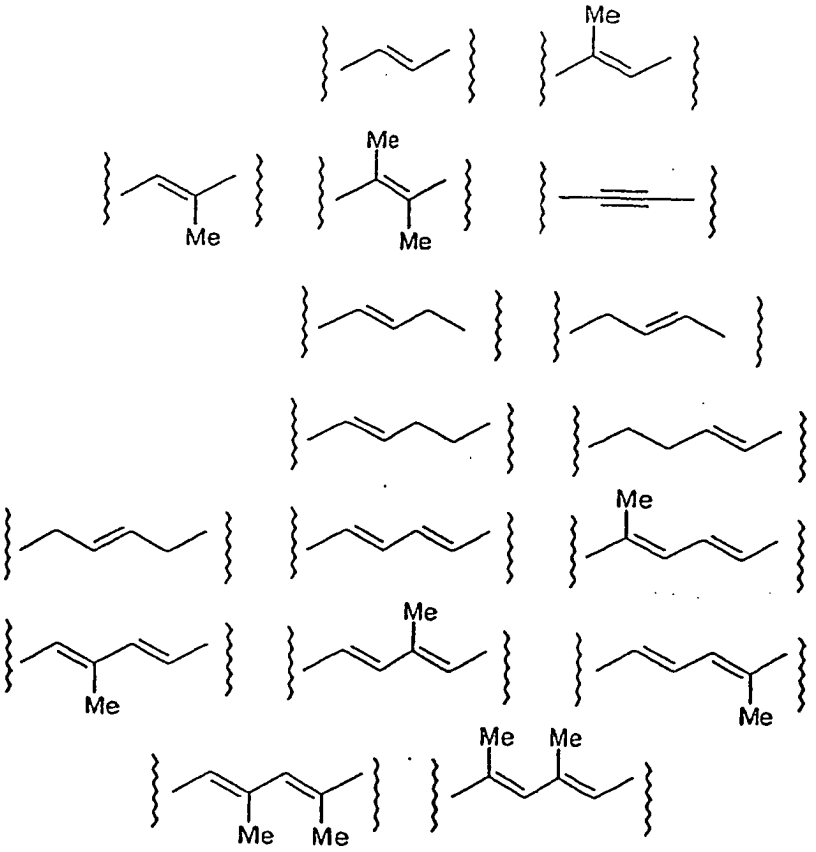
(4-Cyclopenten-1,3-ylen)



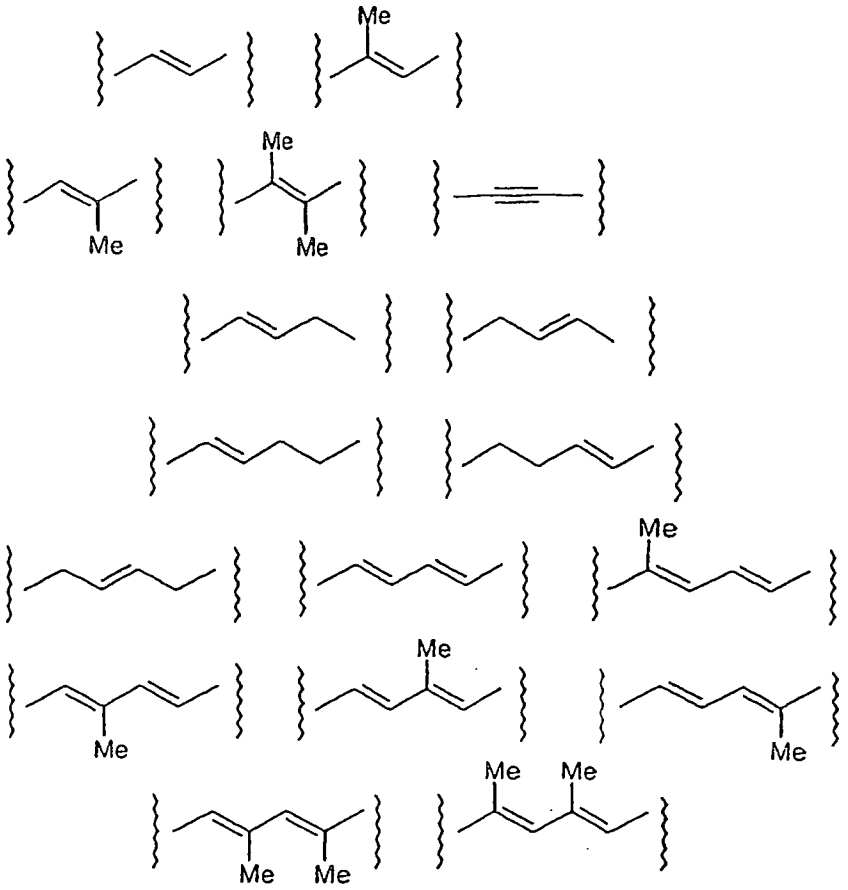
[0156] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^1 ausgewählt aus:
-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, $-C(CH_3)=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-C(CH_3)=CH-$, $-CH=CH-CH=C(CH_3)-$, oder -C≡C-CH=CH-.

[0157] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^1 ausgewählt aus:
-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, und $-C(CH_3)=CH-CH=CH-$.

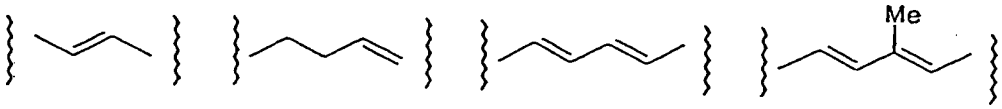
[0158] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^1 ausgewählt aus:



[0159] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^1 ausgewählt aus:



[0160] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^1 ausgewählt aus:



[0161] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^1 ausgewählt aus:



Der Amidosubstituent R^1

[0162] Der Amidosubstituent R^1 ist Wasserstoff, C_{1-7}-Alkyl (einschließlich z.B. C_{5-20}-Aryl-C_{1-7}-alkyl), C_{3-20}-Heterocyclyl oder C_{5-20}-Aryl.

[0163] Es gilt anzumerken, dass R^1 eine einzähnige Spezies ist. R^1 soll nicht zusätzlich an A, Q^1 und/oder Q^2 gebunden sein und so eine zyklische Gruppe bilden.

[0164] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^1 Wasserstoff, C_{1-7}-Alkyl oder C_{5-20}-Aryl.

[0165] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^1 Wasserstoff oder C_{1-7}-Alkyl.

[0166] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^1 Wasserstoff, gesättigtes C_{1-7}-Alkyl oder C_{5-20}-Aryl.

[0167] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^1 Wasserstoff oder gesättigtes C_{1-7}-Alkyl.

[0168] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^1 Wasserstoff, gesättigtes aliphatisches C_{1-7}-Alkyl oder C_{5-20}-Aryl.

[0169] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^1 Wasserstoff, gesättigtes aliphatisches C_{1-7}-Alkyl.

[0170] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^1 -H, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -tBu, -Ph oder -Bn.

[0171] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^1 -H, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu oder -tBu.

[0172] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^1 -H, -Me, -Et, -Ph oder -Bn.

[0173] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^1 -H, -Me oder -Et.

[0174] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^1 -H.

Die Säure-Leadergruppe Q^2

[0175] Die Säure-Leadergruppe Q^2 ist C_{1-10}-Alkylen; C_{5-20}-Arylen; C_{5-20}-Arylen-C_{1-10}-alkylen; oder C_{1-10}-Alkylen-C_{5-20}-arylen; und ist gegebenenfalls substituiert.

[0176] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylen; C_{5-20}-Arylen; C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen; oder C_{1-7}-Alkylen-C_{5-20}-Arylen; und ist gegebenenfalls substituiert.

[0177] In einer Ausführungsform ist Q^2 unsubstituiert.

[0178] In einer Ausführungsform ist Q^2 gegebenenfalls substituiert.

[0179] In einer Ausführungsform ist Q^2 substituiert.

Die Säure-Leadergruppe Q^2: Rückgratlänge

[0180] Die Säure-Leadergruppe Q^2 weist ein Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen auf; d.h. die kürzeste Kette von Atomen, welche die Gruppe J und die Carbamidsäuregruppe (-C(=O)NHOH) verbindet, weist 3 oder mehr Atome auf, genauer gesagt 3 oder mehr Kohlenstoffatome. Auf diese Weise sind Gruppen, wie z.B. Methylen (-CH_2-), substituiertes Methylen (-CR_2- und -CHR-), Ethylen (-CH_2CH_2-) und substituiertes Ethylen (z.B. -$CHRCH_2$-), ausgeschlossen.

[0181] In einer Ausführungsform weist die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus zumindest 4 Kohlenstoffatomen auf.

[0182] In einer Ausführungsform weist die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus zumindest 5 Kohlenstoffatomen auf.

[0183] In einer Ausführungsform weist die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus:
3 bis 10 Kohlenstoffatomen;
3 bis 9 Kohlenstoffatomen;
3 bis 8 Kohlenstoffatomen;
3 bis 7 Kohlenstoffatomen;
3 bis 6 Kohlenstoffatomen;
3 bis 5 Kohlenstoffatomen auf.

[0184] In einer Ausführungsform weist die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus:
4 bis 10 Kohlenstoffatomen;
4 bis 9 Kohlenstoffatomen;
4 bis 8 Kohlenstoffatomen;
4 bis 7 Kohlenstoffatomen;
4 bis 6 Kohlenstoffatomen;
4 bis 5 Kohlenstoffatomen auf.

[0185] In einer Ausführungsform weist die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus:
5 bis 10 Kohlenstoffatomen;
5 bis 9 Kohlenstoffatomen;
5 bis 8 Kohlenstoffatomen;
5 bis 7 Kohlenstoffatomen;
5 bis 6 Kohlenstoffatomen auf.

[0186] In einer Ausführungsform weist die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus:
3 Kohlenstoffatomen;
4 Kohlenstoffatomen;
5 Kohlenstoffatomen;
6 Kohlenstoffatomen;
7 Kohlenstoffatomen;
8 Kohlenstoffatomen;
9 Kohlenstoffatomen; oder
10 Kohlenstoffatomen auf.

Die Säure-Leadergruppe Q^2: Alkylen

[0187] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Säure-Leadergruppe Q^2 C_{3-10}-Alkylen und ist gegebenenfalls substituiert.

[0188] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Säure-Leadergruppe Q^2 C_{3-7}-Alkylen und ist gegebenenfalls substituiert.

[0189] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine C_{3-10}-Alkylengruppe.

[0190] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0191] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine gesättigte C_{3-10}-Alkylengruppe.

[0192] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine gesättigte C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0193] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine teilweise ungesättigte C_{3-10}-Alkylengruppe.

[0194] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine teilweise ungesättigte C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0195] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine aliphatische C_{3-10}-Alkylengruppe.

[0196] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine aliphatische C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0197] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine lineare C_{3-10}-Alkylengruppe.

[0198] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine lineare C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0199] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine verzweigte C_{4-10}-Alkylengruppe.

[0200] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine verzweigte C_{4-7}-Alkylengruppe.

[0201] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine alizyklische C_{4-10}-Alkylengruppe.

[0202] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine alizyklische C_{4-7}-Alkylengruppe.

[0203] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine gesättigte aliphatische C_{3-10}-Alkylengruppe.

[0204] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine gesättigte aliphatische C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0205] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine gesättigte lineare C_{3-10}-Alkylengruppe.

[0206] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine gesättigte lineare C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0207] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine gesättigte verzweigte C_{4-10}-Alkylengruppe.

[0208] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine gesättigte verzweigte C_{4-7}-Alkylengruppe.

[0209] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine gesättigte alizyklische C_{4-10}-Alkylengruppe.

[0210] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine gesättigte alizyklische C_{4-7}-Alkylengruppe.

[0211] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine teilweise ungesättigte aliphatische C_{3-10}-Alkylengruppe.

[0212] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine teilweise ungesättigte aliphatische C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0213] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine teilweise ungesättigte lineare C_{3-10}-Alkylengruppe.

[0214] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine teilweise ungesättigte lineare C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0215] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine teilweise ungesättigte verzweigte C_{4-10}-Alkylengruppe.

[0216] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine teilweise ungesättigte verzweigte C_{4-7}-Alkylengruppe.

[0217] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine teilweise ungesättigte alizyklische C_{4-10}-Alkylengruppe.

[0218] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 eine teilweise ungesättigte alizyklische C_{4-7}-Alkylengruppe.

[0219] Um jegliche Zweifel auszuräumen sei erwähnt, dass Q^2 in jeder der oben genannten Ausführungsformen außerdem eine Rückgratlänge aufweisen kann, wie sie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben ist.

[0220] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 beispielsweise eine gesättigte aliphatische C_{3-10}-Alkylengruppe mit einer Rückgratlänge von 3 bis 7 Kohlenstoffatomen.

Die Aryl-Leadergruppe Q^2: Alkylen: Spezielle Ausführungsformen

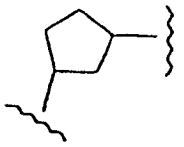
[0221] Es gilt anzumerken, dass bei Ausführungsformen, die z.B. bestimmte Rückgratlängen usw. ausschließen, die entsprechenden Spezies, die nachstehend angeführt sind, auf ähnliche Weise aus den nachstehend erläuterten entsprechenden Ausführungsformen ausgeschlossen sind.

[0222] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 ausgewählt aus:
$-(CH_2)_n-$, worin n eine ganze Zahl von 3 bis 7 ist;
$-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, und $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$;
$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$, und $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$;
$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$, und $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$;
$-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$, und $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$;
$-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$, und $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$;
$-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$, und $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$;
$-CH=CHCH_2-$ und $-CH_2CH=CH-$;
$-CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$, und $-CH_2CH_2CH=CH-$;
$-CH=CHCH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2-$, und $-CH_2CH_2CH_2CH=CH-$;
$-CH=CHCH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH=CHCH_2-$, und $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH-$;
$-C(CH_3)=CHCH_2-$, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, und $-CH=CHCH(CH_3)-$;
$-CH(CH_3)CH=CH-$, $-CH_2C(CH_3)=CH-$, und $-CH_2CH=C(CH_3)-$;
$-CH=CHCH=CH-$;
$-CH=CHCH=CHCH_2-$, $-CH_2CH=CHCH=CH-$, und $-CH=CHCH_2CH=CH-$;
$-CH=CHCH=CHCH_2CH_2-$, $-CH=CHCH_2CH=CHCH_2-$, und $-CH=CHCH_2CH_2CH=CH-$, $-CH_2CH=CHCH=CHCH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2CH=CH-$, und $-CH_2CH_2CH=CHCH=CH-$;
$-C(CH_3)=CHCH=CH-$, $-CH=C(CH_3)CH=CH-$, $-CH=CHC(CH_3)=CH-$, und $-CH=CHCH=C(CH_3)-$;
$-C\equiv CCH_2-$, $-CH_2C\equiv C-$; $-C\equiv CCH(CH_3)-$, und $-CH(CH_3)C\equiv C-$;

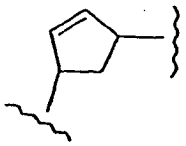
-C≡CCH$_2$CH$_2$-, -CH$_2$C≡CCH$_2$-, und -CH$_2$CH$_2$C≡C-;
-C≡CCH(CH$_3$)CH$_2$- und -C≡CCH$_2$CH(CH$_3$)-;
-CH(CH$_3$)C≡CCH$_2$- und -CH$_2$C≡CCH(CH$_3$)-;
-CH(CH$_3$)CH$_2$C≡C- und -CH$_2$CH(CH$_3$)C≡C-;
-C≡CCH=CH-, -CH=CHC≡C-, und -C≡CC≡C-;
-C≡CCH$_2$CH$_2$CH$_2$- und -CH$_2$CH$_2$CH$_2$C≡C-;
-C≡CCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$- und -CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$C≡C-;
-C≡CCH=CHCH=CH-, -CH=CHC≡C-CH=CH-, und -CH=CHCH=CHC≡C-;
-C(CH$_3$)=CHC≡C-, -CH=C(CH$_3$)C≡C-, -C≡CC(CH$_3$)=CH-, und -C≡CCH=C(CH$_3$)-;
Cyclopentylen und Cyclopentenylen; und
Cyclohexylen, Cyclohexenylen und Cyclohexadienylen.

[0223] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 ausgewählt aus:
-(CH$_2$)$_3$-, -(CH$_2$)$_4$-, -(CH$_2$)$_5$-, und -(CH$_2$)$_6$-;
-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$-, -CH$_2$CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_2$-, -CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH(CH$_3$)CH$_2$-, und -CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH(CH$_3$)-;
-CH=CHCH$_2$CH$_2$CH$_2$- und -CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH=CH-;
-CH=CHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$- und -CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH=CH-;

(Cyclopent-1,3-ylen)



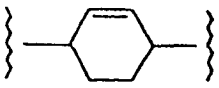
(4-Cyclopenten-1,3-ylen)



(Cyclohex-1,4-ylen)



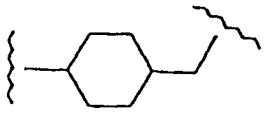
(2-Cyclohexen-1,4-ylen)



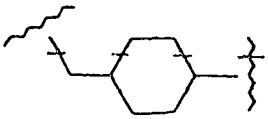
(2,5-Cyclohexadien-1,4-ylen)



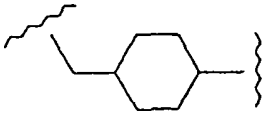
(Cyclohex-1,4-ylenmethylen)



(Methylencyclohex-1,4-ylen)



[0224] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 ausgewählt aus:
-(CH$_2$)$_3$-, -(CH$_2$)$_4$-, -(CH$_2$)$_5$-, und -(CH$_2$)$_6$-;



-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$- und -CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH(CH$_3$)-;
-CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH=CH-; und,
-CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH=CH-.

[0225] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 ausgewählt aus -(CH$_2$)$_n$-, worin n eine ganze Zahl von 3 bis 10; 3 bis 8; 3 bis 7; 3 bis 6;
4 bis 10; 4 bis 8; 4 bis 7; 4 bis 6;
5 bis 10; 5 bis 8; 5 bis 7; oder 5 bis 6 ist.

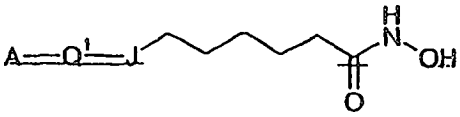
[0226] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 ausgewählt aus: $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$ und $-(CH_2)_7-$.

[0227] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 ausgewählt aus: $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$ und $-(CH_2)_7-$.

[0228] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 ausgewählt aus $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ und $-(CH_2)_6-$.

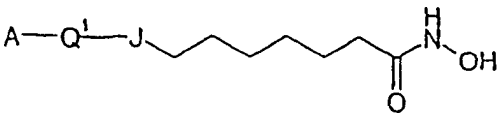
[0229] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 ausgewählt aus $-(CH_2)_5-$ und $-(CH_2)_6-$.

[0230] In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Verbindung die folgende Formel auf:



(6)

[0231] In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Verbindung die folgende Formel auf:



(7)

Die Säure-Leadergruppe Q^2: Arylen

[0232] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Säure-Leadergruppe Q^2 C_{5-20}-Arylen und ist gegebenenfalls substituiert.

[0233] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{5-20}-Arylen. In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{5-6}-Arylen. In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 Phenylen.

Die Säure-Leadergruppe Q^2: Alkylenarylen und Arylenalkylen

[0234] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Säure-Leadergruppe Q^2 C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen oder C_{1-7}-Alkylen-C_{5-20}-arylen und ist gegebenenfalls substituiert.

[0235] Wenn Q^2 C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen ist, dann: (i) umfasst die C_{1-7}-Alkylengruppierung keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung; oder (ii) weist Q^2 ein Rückgrat aus weniger als 7 Kohlenstoffatomen auf.

[0236] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 ein C_{5-6}-Arylen-C_{1-7}-alkylen oder ein C_{1-7}-Alkylen-C_{5-6}-arylen und ist gegebenenfalls substituiert.

[0237] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylen-C_{5-20}-arylen. In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylen-C_{5-6}-arylen.

[0238] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen. In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{5-6}-Arylen-C_{1-7}-alkylen.

[0239] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen, worin die C_{1-7}-Alkylengruppierung keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung umfasst.

[0240] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{5-6}-Arylen-C_{1-7}-alkylen, worin die C_{1-7}-Alkylengruppierung keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung umfasst.

[0241] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 Phenylen-C_{1-7}-alkylen, worin die C_{1-7}-Alkylengruppierung keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung umfasst.

[0242] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylen-C_{5-20}-arylen, worin die C_{1-7}-Alkylengruppierung keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung umfasst.

[0243] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylen-C_{5-6}-arylen, worin die C_{1-7}-Alkylengruppie-

rung keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung umfasst.

[0244] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylenphenylen, worin die C_{1-7}-Alkylengruppierung keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung umfasst.

[0245] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen, worin Q^2 ein Rückgrat aus weniger als 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise weniger als 6 Kohlenstoffatomen, aufweist.

[0246] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{5-6}-Arylen-C_{1-7}-alkylen, worin Q^2 ein Rückgrat aus weniger als 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise weniger als 6 Kohlenstoffatomen, aufweist.

[0247] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 Phenylen-C_{1-7}-alkylen, worin Q^2 ein Rückgrat aus weniger als 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise weniger als 6 Kohlenstoffatomen, aufweist.

[0248] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylen-C_{5-20}-arylen, worin Q^2 ein Rückgrat aus weniger als 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise weniger als 6 Kohlenstoffatomen, aufweist.

[0249] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylen-C_{5-6}-arylen, worin Q^2 ein Rückgrat aus weniger als 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise weniger als 6 Kohlenstoffatomen, aufweist.

[0250] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylenphenylen, worin Q^2 ein Rückgrat aus weniger als 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise weniger als 6 Kohlenstoffatomen, aufweist.

[0251] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen, worin die C_{1-7}-Alkylengruppierung gesättigt ist.

[0252] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{5-6}-Arylen-C_{1-7}-alkylen, worin die C_{1-7}-Alkylengruppierung gesättigt ist.

[0253] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 Phenylen-C_{1-7}-alkylen, worin die C_{1-7}-Alkylengruppierung gesättigt ist.

[0254] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylen-C_{5-20}-arylen, worin die C_{1-7}-Alkylgruppierung gesättigt ist.

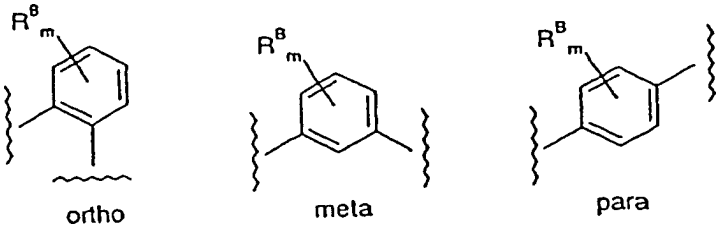
[0255] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylen-C_{5-6}-arylen, worin die C_{1-7}-Alkylgruppierung gesättigt ist.

[0256] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylenphenylen, worin die C_{1-7}-Alkylgruppierung gesättigt ist.

[0257] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 C_{1-7}-Alkylenphenylen. In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 Methylenphenylen, Ethylenphenylen, Propylenphenylen oder Ethenylenphenylen (auch als Vinylenphenylen bekannt).

[0258] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 Phenylen-C_{1-7}-alkylen. In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 Phenylenmethylen, Phenylenethylen, Phenylenpropylen oder Phenylenethenylen (auch als Phenylenvinylen bekannt).

[0259] In den oben genannten Alkylenphenylen- und Phenylenalkylengruppen kann die Phenylenbindung ortho, meta oder para sein, und die Phenylengruppe ist gegebenenfalls mit 1 bis 4 Arylsubstituenten R^B substituiert:



[0260] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Phenylenbindung meta oder para. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Phenylenbindung para. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Phenylenbindung meta.

[0261] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m eine ganze Zahl von 0 bis 4.

[0262] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m eine ganze Zahl von 0 bis 3.

[0263] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m eine ganze Zahl von 0 bis 2.

[0264] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m = 0 oder 1.

[0265] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m eine ganze Zahl von 1 bis 4.

[0266] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m eine ganze Zahl von 1 bis 3.

[0267] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m = 1 oder 2.

[0268] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m = 4.

[0269] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m = 3.

[0270] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m = 2.

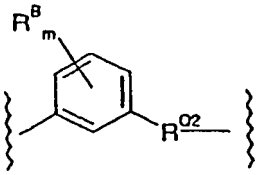
[0271] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m = 1.

[0272] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m = 0.

[0273] Jeder Arylsubstituent R^B ist ein Substituent, wie er hierin definiert ist.

[0274] Beispiele für bevorzugte Arylsubstituenten R^B umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, die folgenden: Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Methylthio, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Acetamido, Nitro und Phenyl.

[0275] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Phenylenbindung meta, und Q^2 weist die folgende Formel auf, worin R^{Q2} C_{1-7}-Alkylen ist und gegebenenfalls substituiert ist (hierin als "Phenylen-meta-C_{1-7}-alkylen" bezeichnet):



[0276] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine gesättigte C_{1-7}-Alkylengruppe.

[0277] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine teilweise ungesättigte C_{2-7}-Alkylengruppe.

[0278] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine aliphatische C_{1-7}-Alkylengruppe.

[0279] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine lineare C_{1-7}-Alkylengruppe.

[0280] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine verzweigte C_{2-7}-Alkylengruppe.

[0281] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine alizyklische C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0282] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine gesättigte aliphatische C_{1-7}-Alkylengruppe.

[0283] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine gesättigte lineare C_{1-7}-Alkylengruppe.

[0284] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine gesättigte verzweigte C_{2-7}-Alkylengruppe.

[0285] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine gesättigte alizyklische C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0286] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine teilweise ungesättigte aliphatische C_{2-7}-Alkylengruppe.

[0287] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine teilweise ungesättigte lineare C_{2-7}-Alkylengruppe.

[0288] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine teilweise ungesättigte verzweigte C_{2-7}-Alkylengruppe.

[0289] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} eine teilweise ungesättigte alizyklische C_{3-7}-Alkylengruppe.

[0290] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} ausgewählt aus:
$-(CH_2)_n-$, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 7 ist;
$-CH(CH_3)-$;
$-CH(CH_3)CH_2-$ und $-CH_2CH(CH_3)-$;
$-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, und $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$;
$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$, und $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$;
$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$, und $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$;
$-CH(CH_2CH_3)-$;
$-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ und $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$;
$-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$, und $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$;
$-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$, und $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$;
$-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$, und $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$;
$-CH=CH-$;
$-CH=CHCH_2-$ und $-CH_2CH=CH-$;
$-CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$, und $-CH_2CH_2CH=CH-$;
$-CH=CHCH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2-$, und $-CH_2CH_2CH_2CH=CH-$;
$-CH=CHCH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH=CHCH_2-$, und $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH-$;
$-C(CH_3)=CH-$ und $-CH=C(CH_3)-$;
$-C(CH_3)=CHCH_2-$, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, und $-CH=CHCH(CH_3)-$;
$-CH(CH_3)CH=CH-$, $-CH_2C(CH_3)=CH-$, und $-CH_2CH=C(CH_3)-$;
$-CH=CHCH=CH-$;
$-CH=CHCH=CHCH_2-$, $-CH_2CH=CHCH=CH-$, und $-CH=CHCH_2CH=CH-$;
$-CH=CHCH=CHCH_2CH_2-$, $-CH=CHCH_2CH=CHCH_2-$, und $-CH=CHCH_2CH_2CH=CH-$, $-CH_2CH=CHCH=CHCH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2CH=CH-$, und $-CH_2CH_2CH=CHCH=CH-$;
$-C(CH_3)=CHCH=CH-$, $-CH=C(CH_3)CH=CH-$, $-CH=CHC(CH_3)=CH-$, und $-CH=CHCH=C(CH_3)-$;
Cyclopentylen und Cyclopentenylen; und
Cyclohexylen, Cyclohexenylen und Cyclohexadienylen.

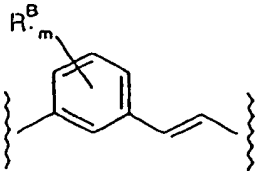
[0291] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} ausgewählt aus:
$-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, und $-(CH_2)_6-$;
$-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$;

[0292] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} $-CH=CH-$ in cis- oder trans-Form.

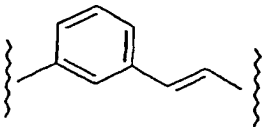
[0293] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} $-CH=CH-$ in cis-Form.

[0294] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} $-CH=CH-$ in trans-Form.

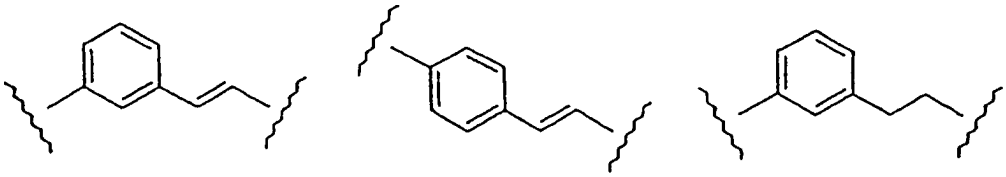
[0295] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R^{Q2} $-CH=CH-$, und Q^2 ist (hierin als "Phenylen-meta-trans-ethenylen" bezeichnet):



[0296] In einer bevorzugten Ausführungsform ist m = 0, und Q^2 ist (hierin als "unsubstituiertes Phenylen-meta-trans-ethenylen" bezeichnet):



[0297] In einer bevorzugten Ausführungsform ist Q^2 ausgewählt aus:



Spezifische Ausführungsformen

[0298] Wie oben beschrieben gilt für alle Ausführungsformen:
(a) der Aryl-Leader Q^1 ist teilweise ungesättigtes C_{2-7}-Alkylen mit einem Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen und ist gegebenenfalls substituiert; und
(b) der Säure-Leader Q^2 ist C_{1-10}-Alkylen; C_{5-20}-Arylen; C_{5-20}-Arylen-C_{1-10}-alkylen; oder C_{1-10}-Alkylen-C_{5-20}-arylen; und ist gegebenenfalls substituiert;
und wenn Q^2 C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen ist, dann (i) umfasst die C_{1-7}-Alkylengruppierung keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung; oder (ii) weist Q^2 ein Rückgrat aus weniger als 7 Kohlenstoffatomen auf.

[0299] Nachstehend sind bevorzugte Ausführungsformen beschrieben.
(1-A) In einer Ausführungsform ist der Aryl-Leader Q^1 eine teilweise ungesättigte aliphatische C_{2-7}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen.
(1-B) In einer Ausführungsform ist der Aryl-Leader Q^1 eine teilweise ungesättigte aliphatische C_{2-7}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen, und in Q^1 ist das neben J liegende Kohlenstoffatom nicht gesättigt.
(1-C) In einer Ausführungsform ist der Aryl-Leader Q^1 eine teilweise ungesättigte aliphatische C_{3-7}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen.
(1-D) In einer Ausführungsform ist der Aryl-Leader Q^1 eine teilweise ungesättigte aliphatische C_{3-7}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen, und in Q^1 ist das neben J liegende Kohlenstoffatom nicht gesättigt.
(1-E) In einer Ausführungsform ist der Aryl-Leader Q^1 eine unsubstituierte teilweise ungesättigte aliphatische C_{2-7}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen.
(1-F) In einer Ausführungsform ist der Aryl-Leader Q^1 eine unsubstituierte teilweise ungesättigte aliphatische C_{2-7}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen, und Q^1 ist am Kohlenstoffatom, das neben J liegt, nicht gesättigt.
(1-G) In einer Ausführungsform ist der Aryl-Leader Q^1 eine unsubstituierte teilweise ungesättigte aliphatische C_{3-7}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen.
(1-H) In einer Ausführungsform ist der Aryl-Leader Q^1 eine unsubstituierte teilweise ungesättigte aliphatische C_{3-7}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen, und Q^1 ist am Kohlenstoffatom, das neben J liegt, nicht gesättigt.
(2-A) In einer Ausführungsform weist der Säure-Leader Q^2 ein Rückgrat aus zumindest 4 Kohlenstoffatomen auf.
(2-B) In einer Ausführungsform ist der Säure-Leader Q^2 eine C_{4-10}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 4 Kohlenstoffatomen.
(2-C) In einer Ausführungsform ist der Säure-Leader Q^2 eine aliphatische C_{4-10}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 4 Kohlenstoffatomen.
(2-D) In einer Ausführungsform ist der Säure-Leader Q^2 eine lineare C_{4-10}-Alkylengruppe mit einem Rück-

grat aus zumindest 4 Kohlenstoffatomen.
(2-E) In einer Ausführungsform ist der Säure-Leader Q^2 eine lineare gesättigte C_{4-10}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 4 Kohlenstoffatomen.
(2-F) In einer Ausführungsform ist der Säure-Leader Q^2 eine C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylengruppe, worin:
(i) die C_{1-7}-Alkylengruppierung keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung aufweist;
(ii) Q^2 ein Rückgrat aus weniger als 7 Kohlenstoffatomen aufweist;
(iii) sowohl (i) und (ii) zutrifft; oder
(iv) Q^2 unsubstituiertes Phenylen-meta-trans-ethylen ist.

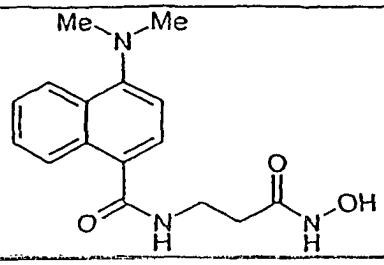
[0300] Weitere bevorzugte Ausführungsformen sind solche, die Kombinationen aus einem von (1-A) bis (1-H) und einem von (2-B) bis (2-F) darstellen. Jede dieser Kombinationen ist explizit hierin eingeschlossen, als wäre sie separat angeführt.

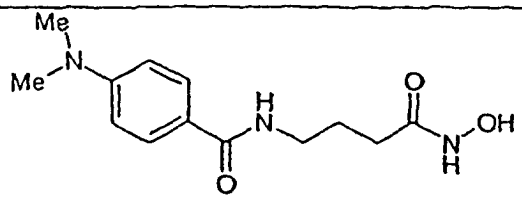
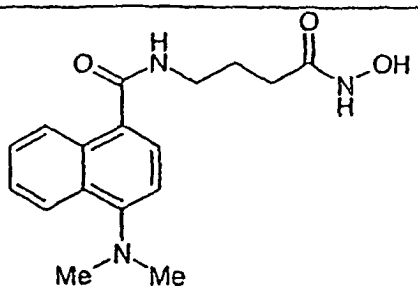
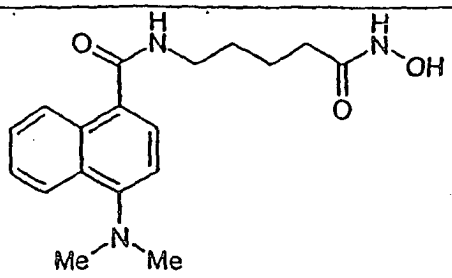
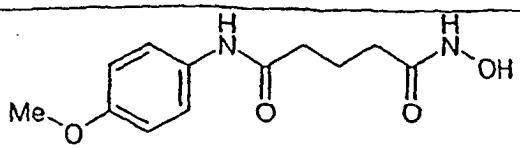
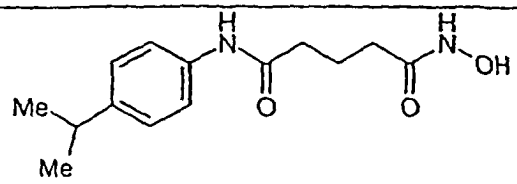
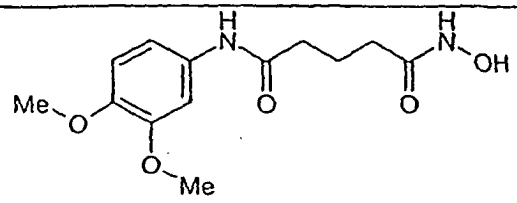
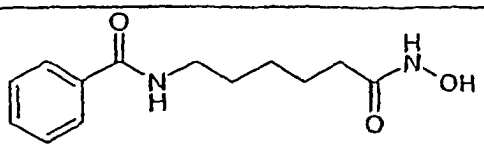
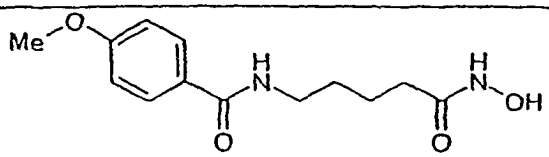
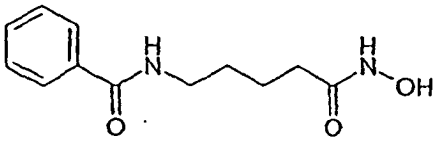
[0301] Eine Ausführungsform sieht beispielsweise wie folgt aus:
(1-C) der Aryl-Leader Q^1 ist eine teilweise ungesättigte aliphatische C_{3-7}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen, und
(2-E) in einer Ausführungsform ist der Säure-Leader Q^2 eine lineare gesättigte C_{4-10}-Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 4 Kohlenstoffatomen.

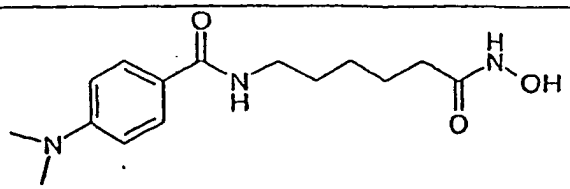
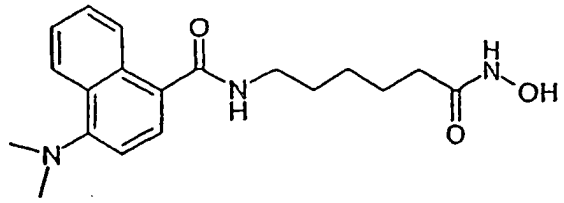
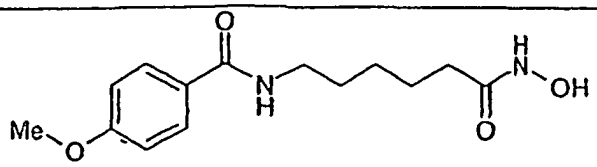
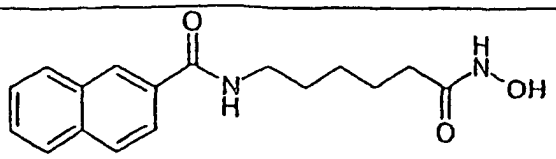
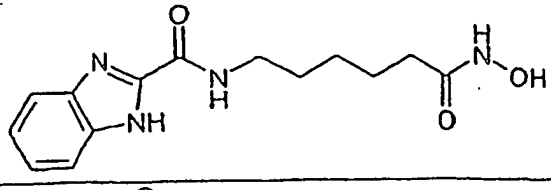
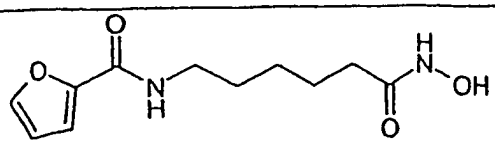
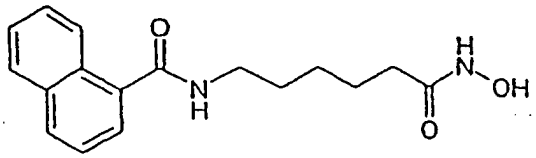
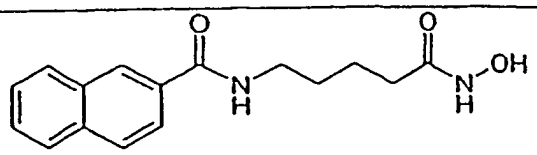
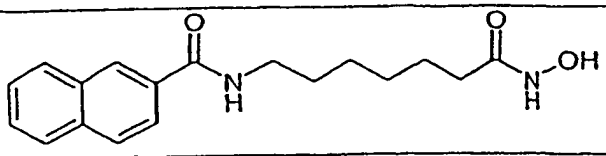
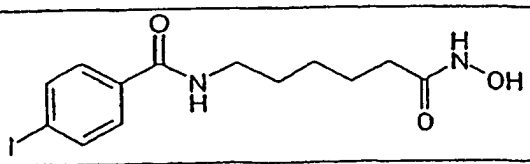
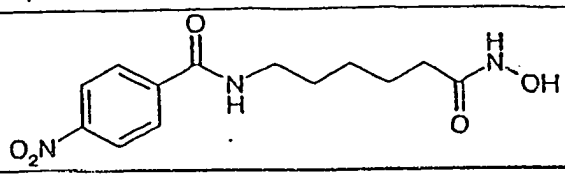
[0302] In einer Ausführungsform sind Q^1 und Q^2 wie in einer der obigen Ausführungsformen definiert, und A ist gegebenenfalls substituiertes Phenyl.

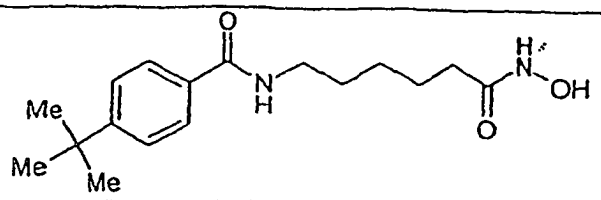
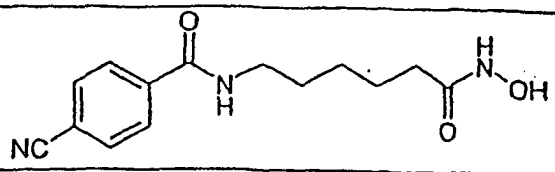
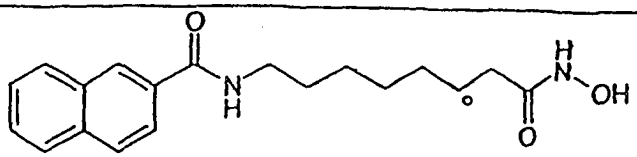
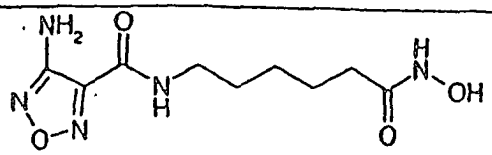
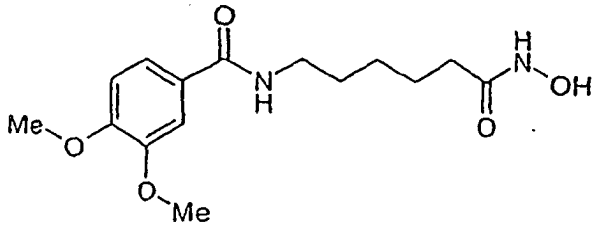
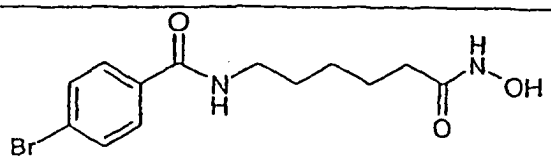
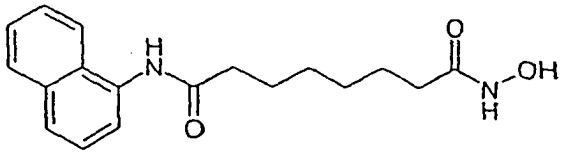
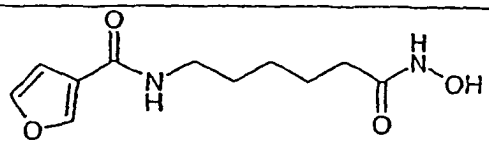
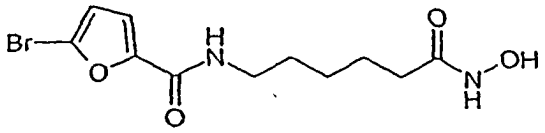
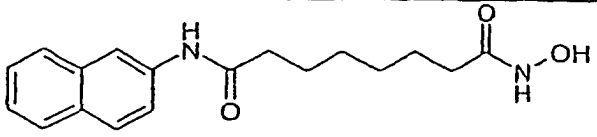
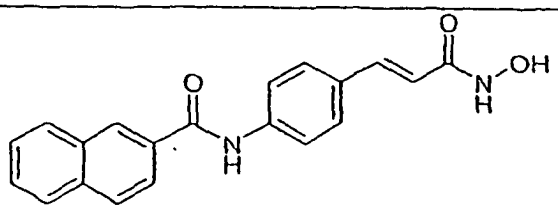
Beispiele für spezifische Ausführungsformen

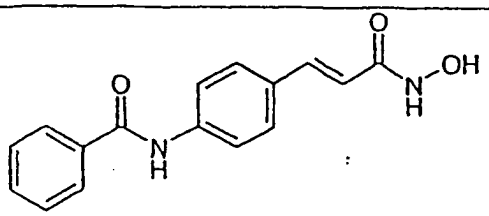
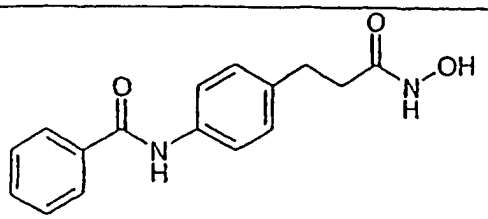
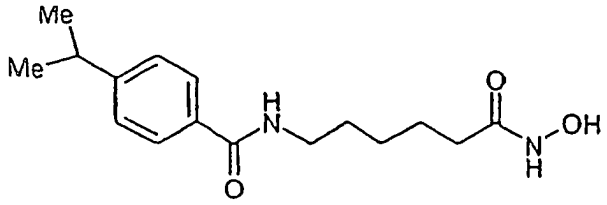
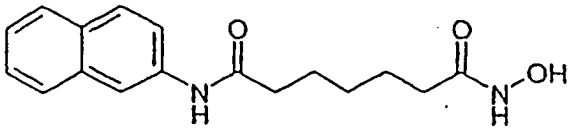
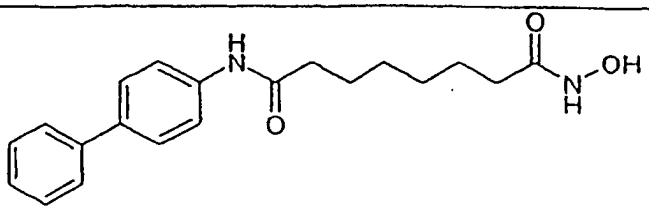
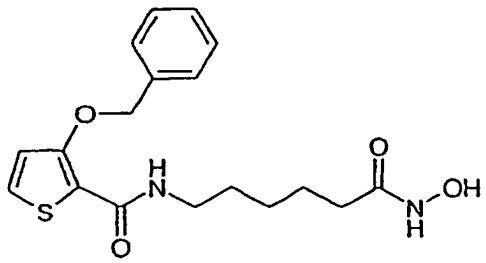
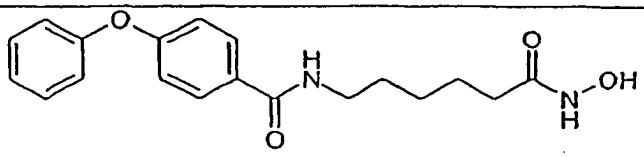
[0303] Beispiele für Verbindungen ohne Q^1-Gruppe (d.h. worin Q^1 eine kovalente Bindung ist) sind nachstehend für Vergleichszwecke angeführt.

1		PX082530

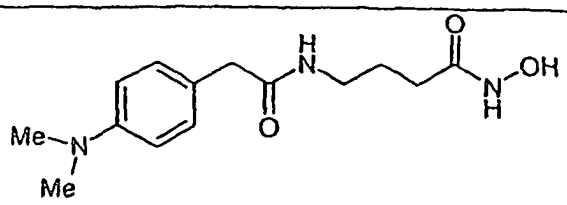
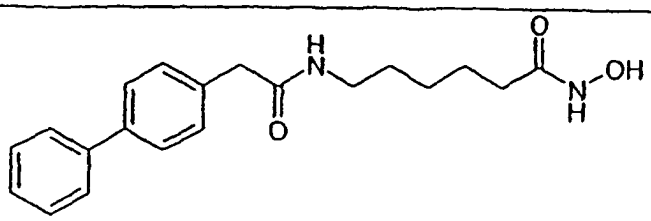
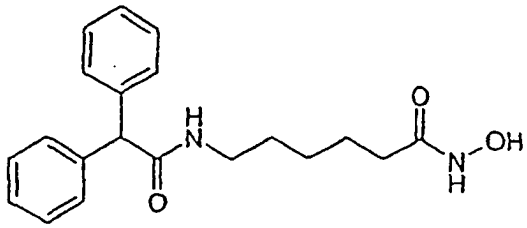
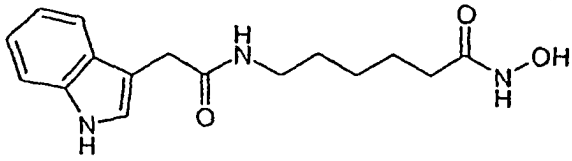
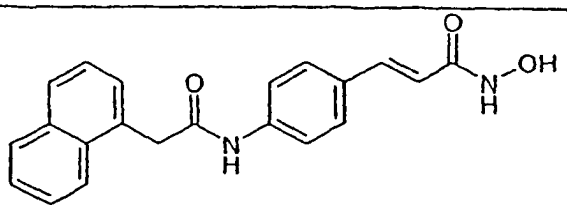
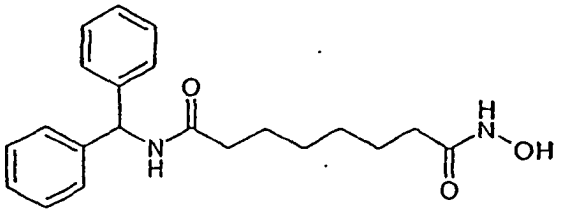
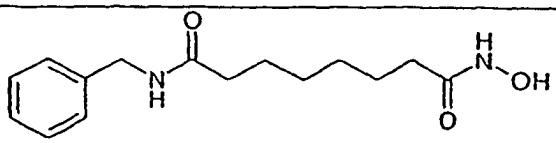
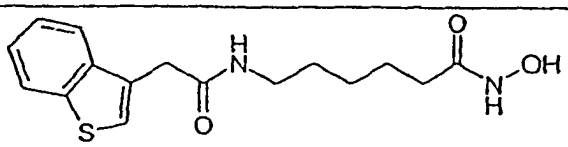
2		PX082531
3		PX082533
4		PX082534
5		PX082546
6		PX082548
7		PX082549
8		PX083449
9		PX089048
10		PX089049

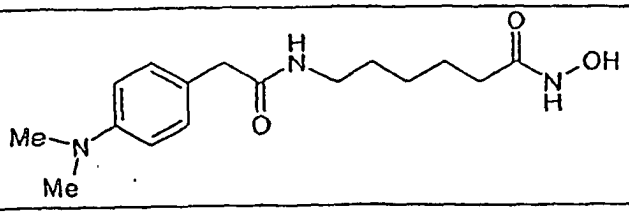
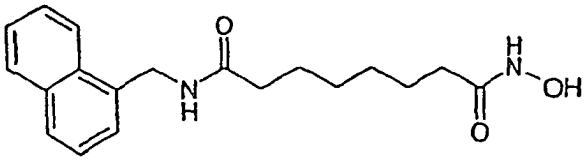
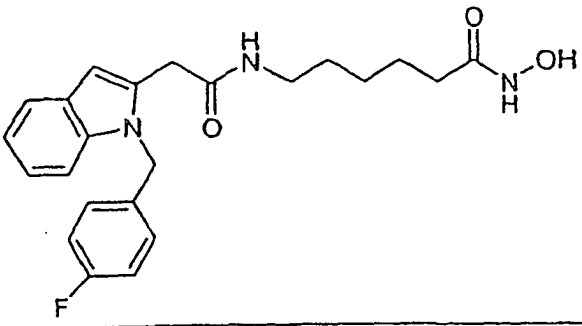
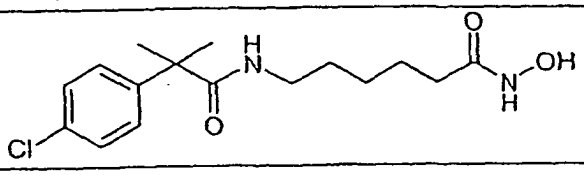
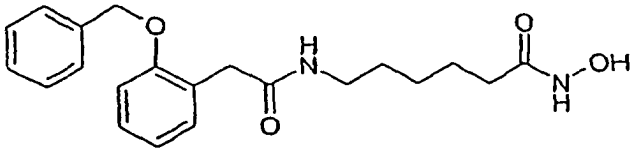
11		PX089274
12		PX089275
13		PX089276
14		PX105687
15		PX105824
16		PX105826
17		PX105828
18		PX106492
19		PX106493
20		PX106494
21		PX106495

22		PX106496
23		PX106497
24		PX106515
25		PX106519
26		PX116213
27		PX116215
28		PX116218
29		PX116219
30		PX116221
31		PX116223
32		PX116246

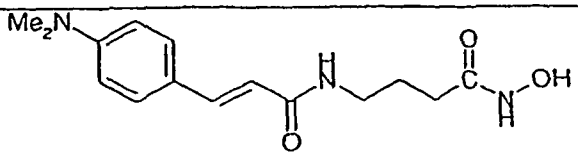
33		PX117231
34		PX117232
35		PX117421
36		PX117461
37		PX117720
38		PX117723
39		PX117726

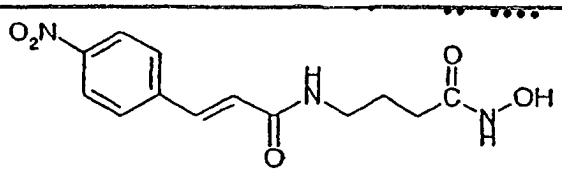
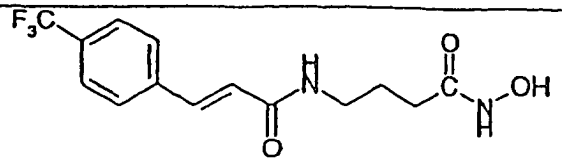
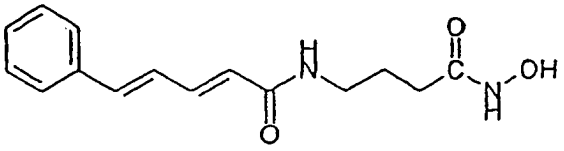
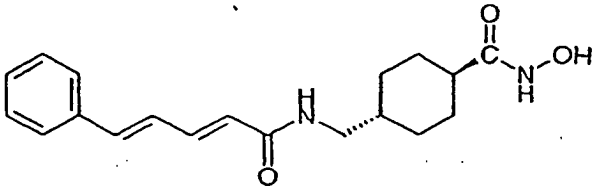
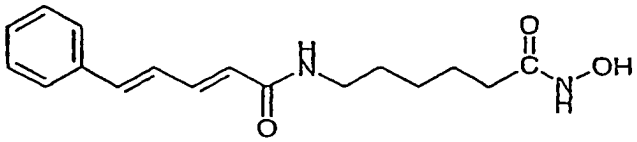
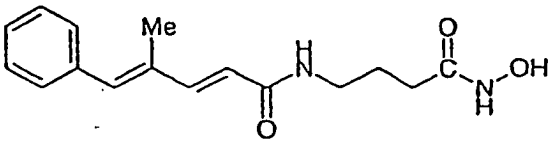
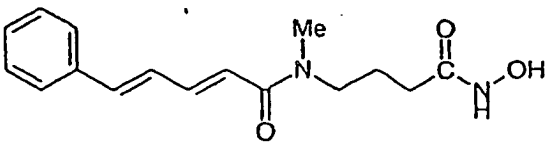
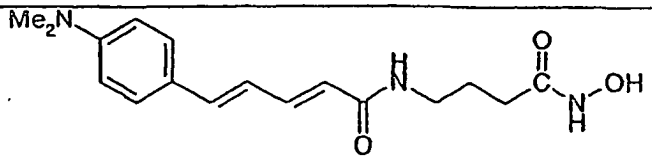
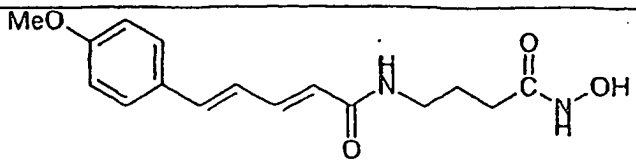
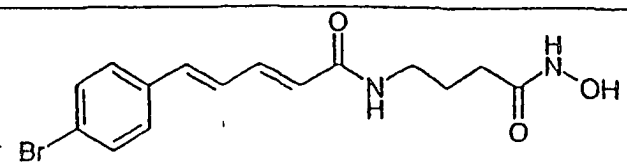
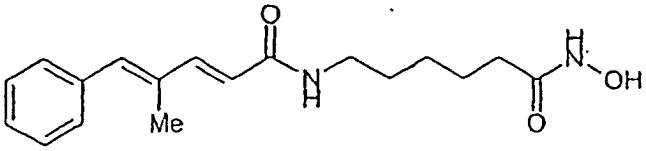
[0304] Beispiele für Verbindungen, worin Q^1 eine Rückgratlänge von 1 aufweist, sind nachstehend für Vergleichszwecke angeführt.

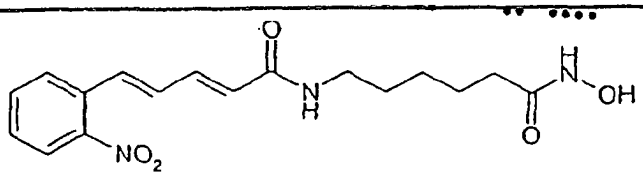
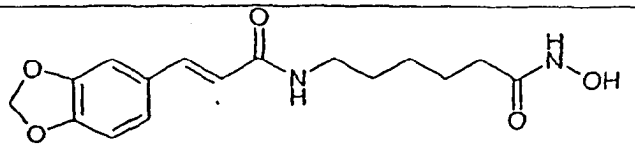
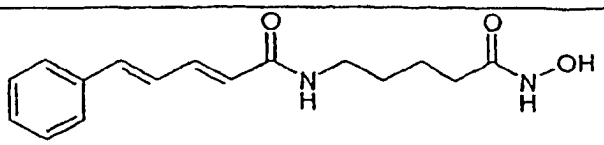
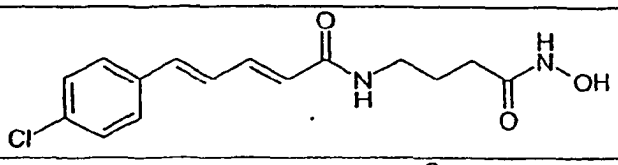
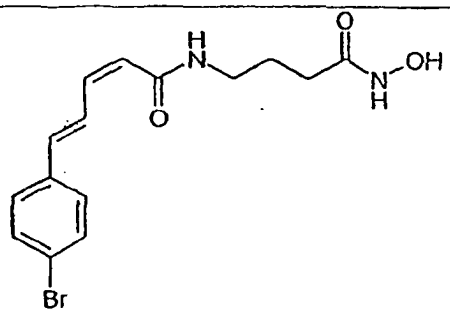
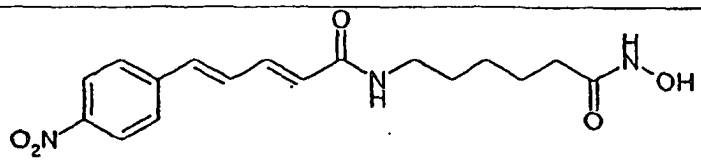
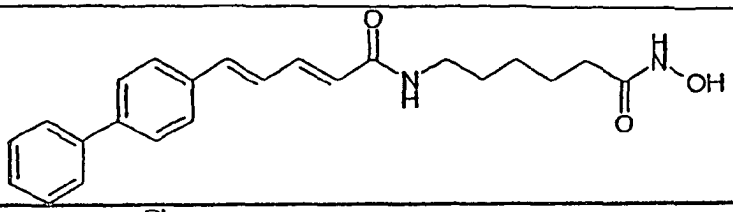
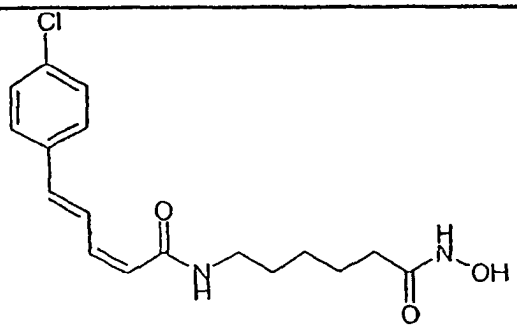
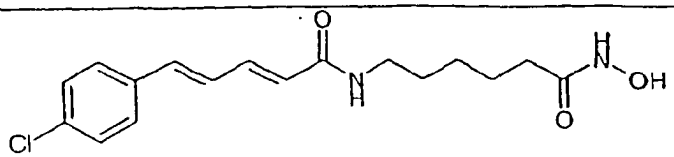
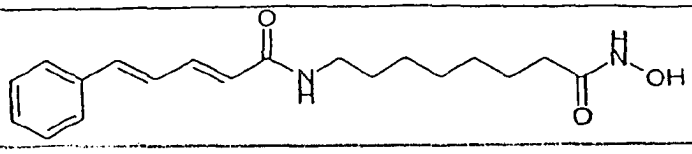
40		PX082532
41		PX106488
42		PX106489
43		PX116214
44		PX116244
45		PX117417
46		PX117418
47		PX117442

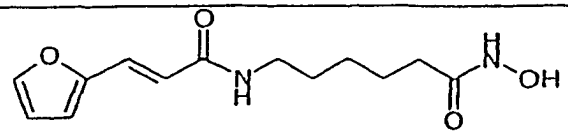
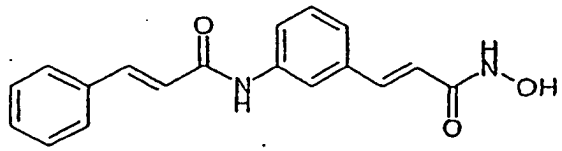
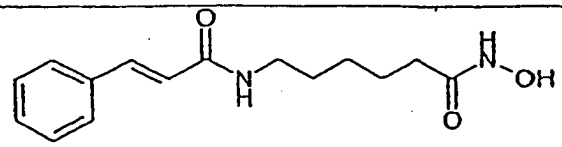
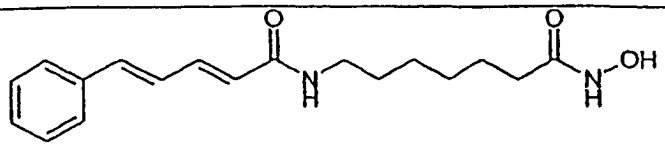
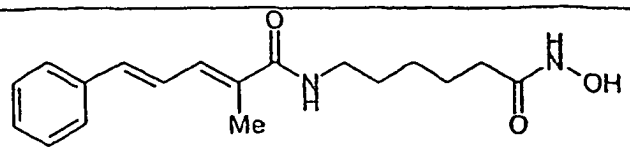
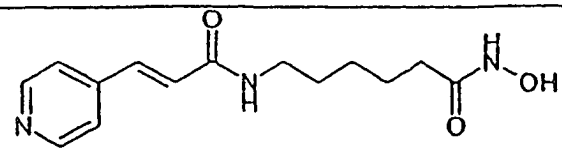
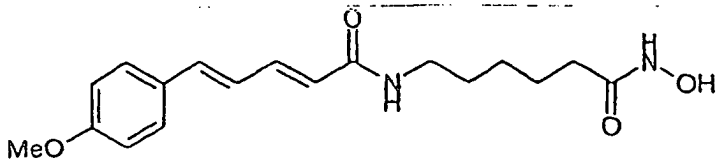
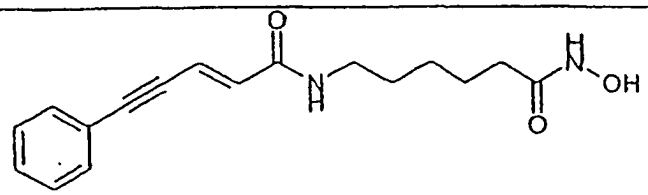
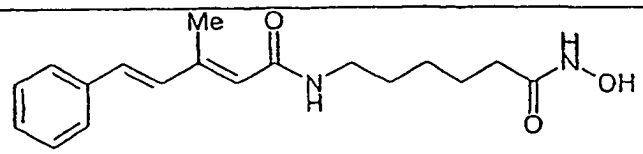
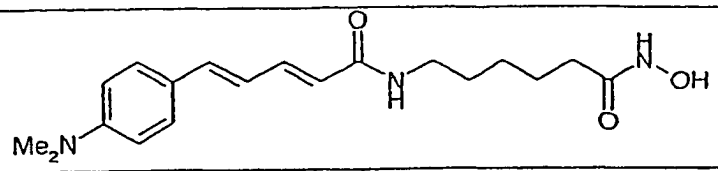
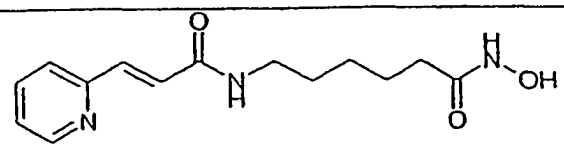
48		PX117458
49		PX117459
50		PX117721
51		PX117722
52		PX117728

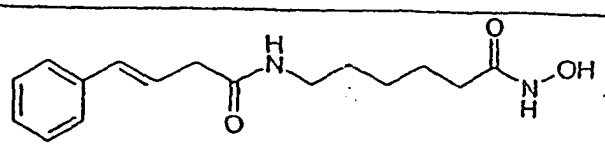
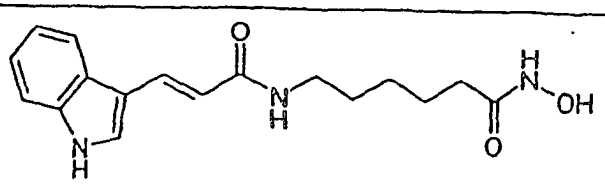
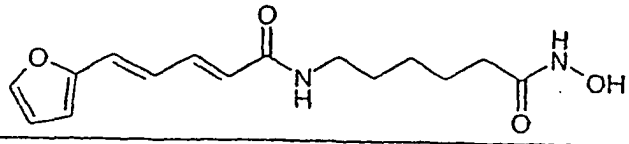
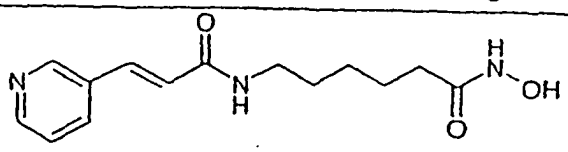
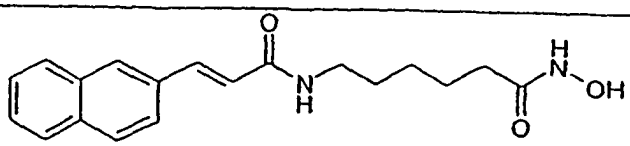
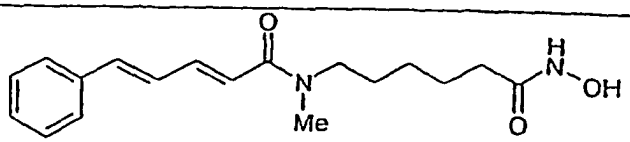
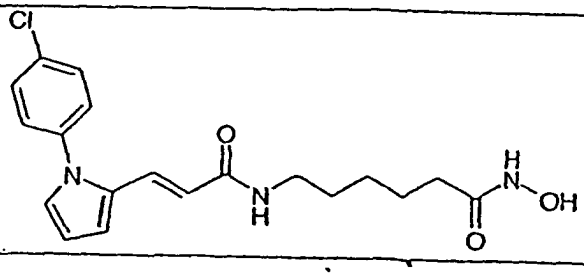
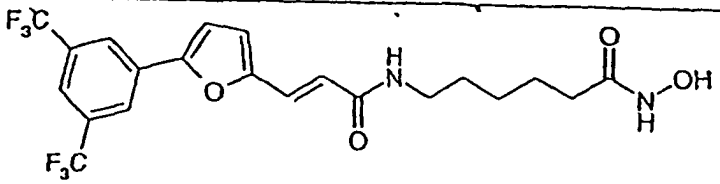
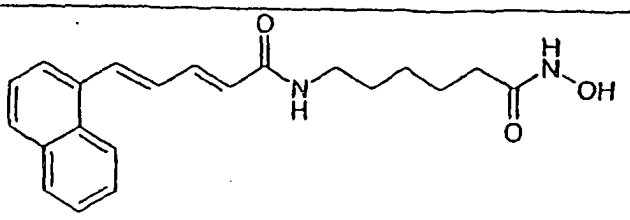
[0305] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfassen die folgenden Verbindungen.

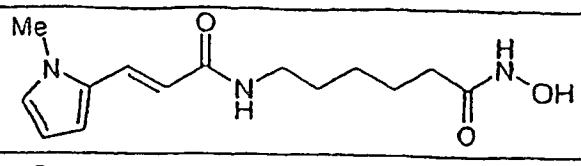
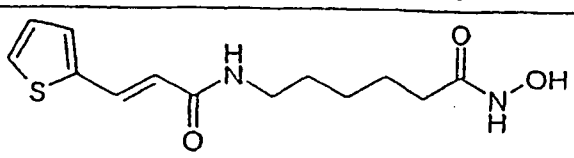
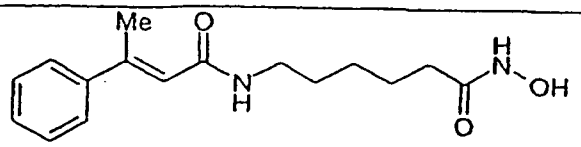
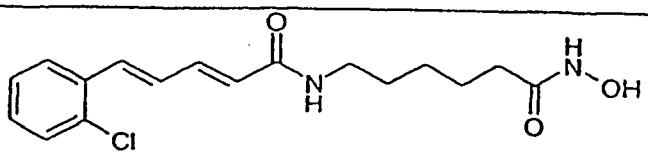
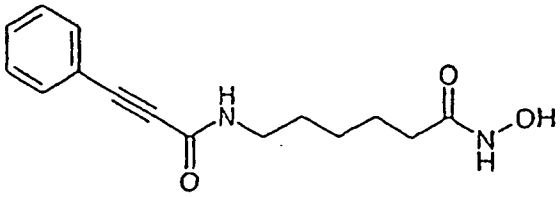
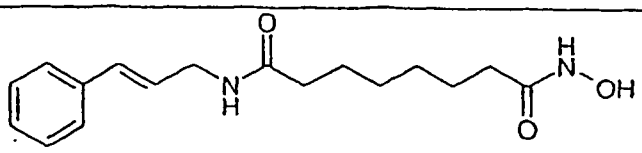
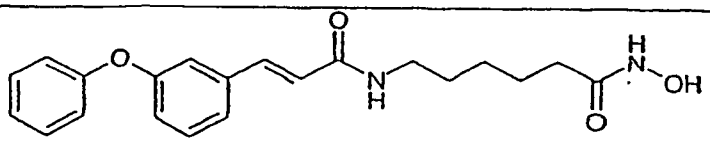
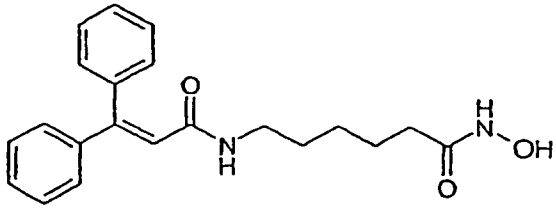
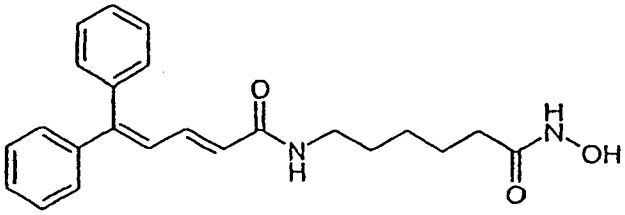
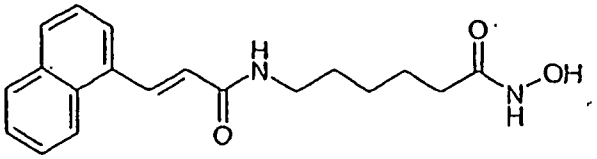
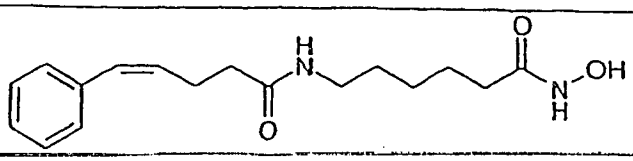
53		PX083447

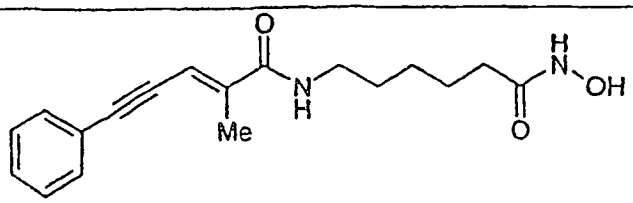
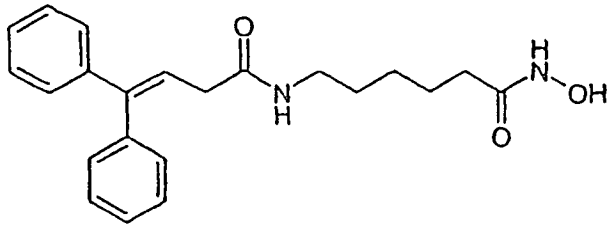
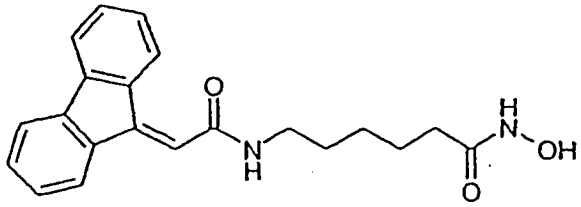
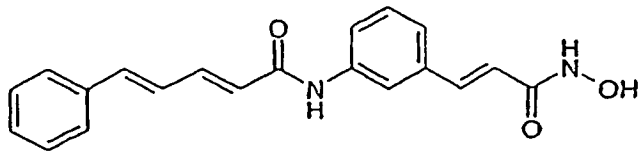
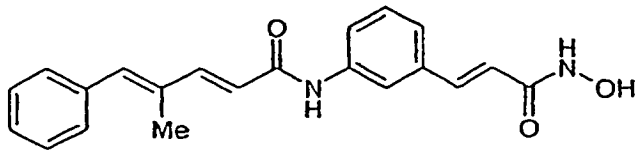
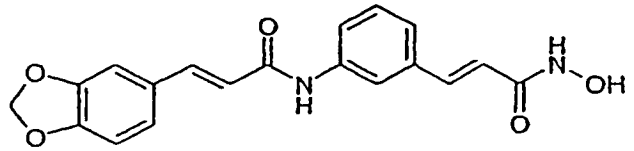
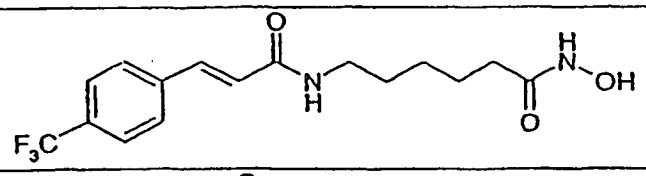
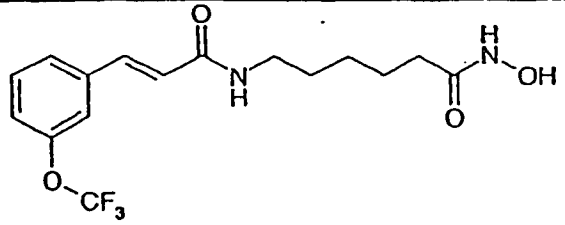
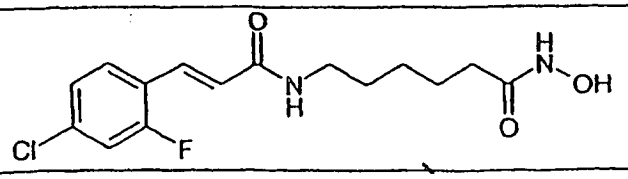
54		PX083803
55		PX083804
56		PX083808
57		PX105552
58		PX105553
59		PX105554
60		PX105668
61		PX105669
62		PX105670
63		PX105816
64		PX105829

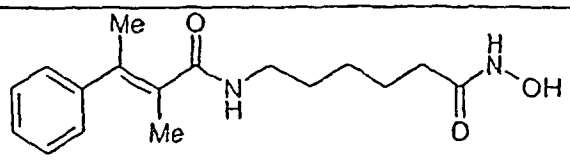
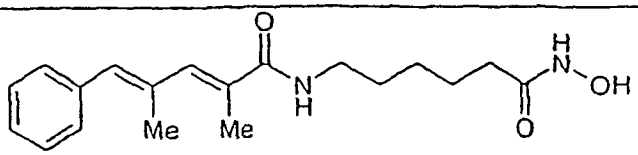
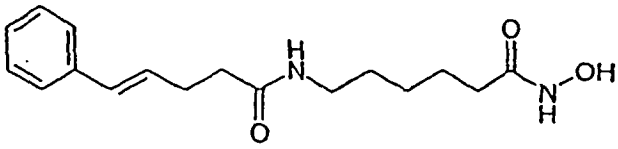
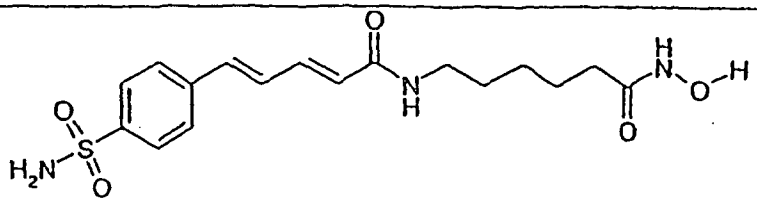
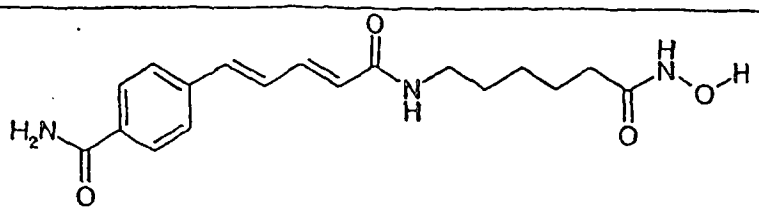
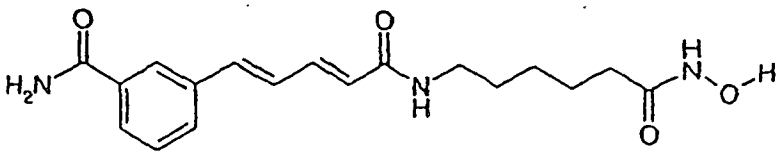
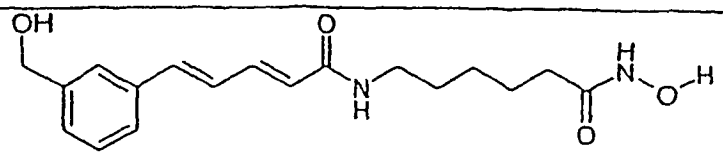
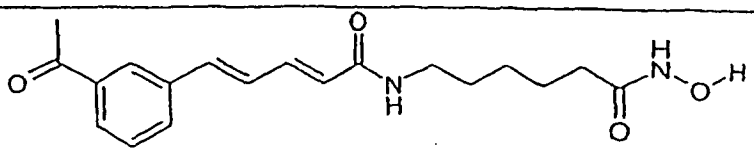
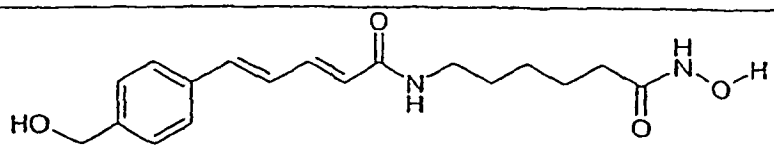
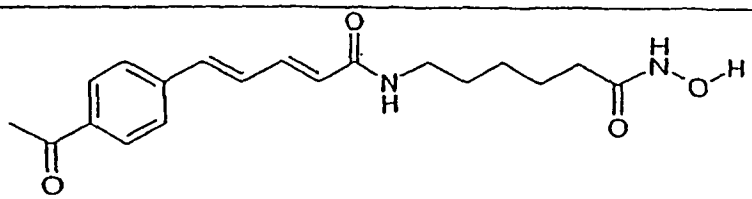
65		PX105830
66		PX105831
67		PX105832
68		PX105845
69		PX105846
70		PX105847
71		PX105848
72		PX105849
73		PX105850
74		PX105851

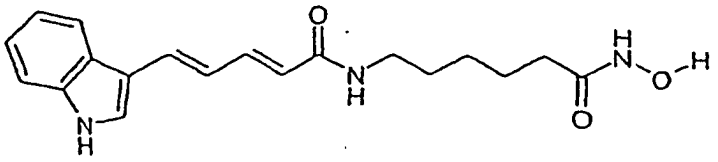
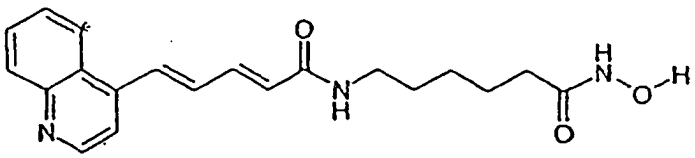
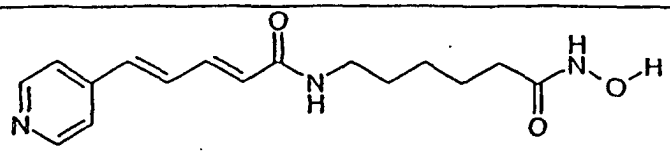
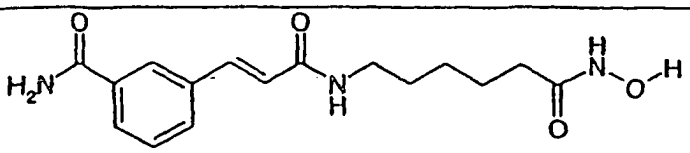
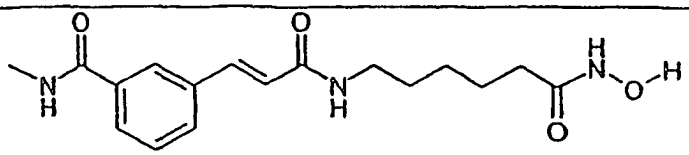
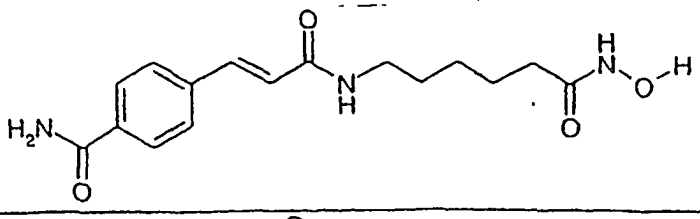
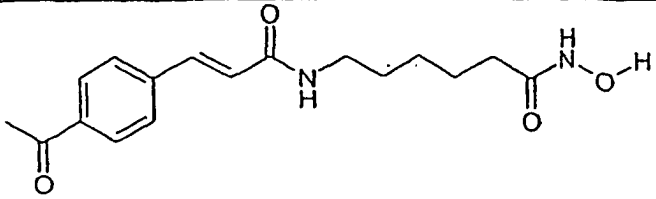
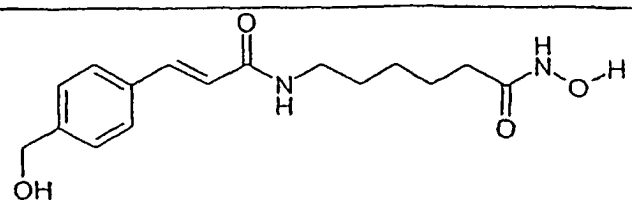
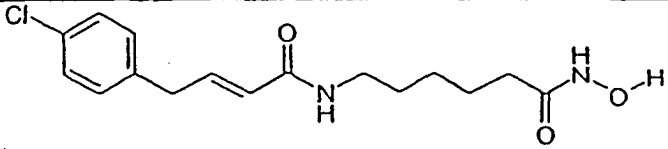
75		PX106491
76		PX106513
77		PX106517
78		PX106518
79		PX106520
80		PX106521
81		PX106524
82		PX106525
83		PX106526
84		PX106527
85		PX106528

86		PX116211
87		PX116220
88		PX116230
89		PX116231
90		PX116232
91		PX116234
92		PX116235
93		PX117224
94		PX117237

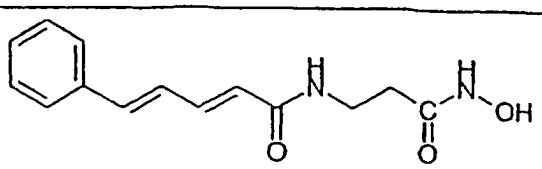
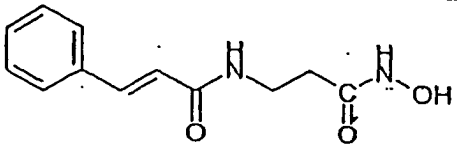
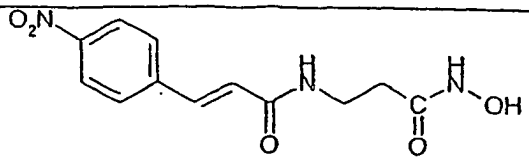
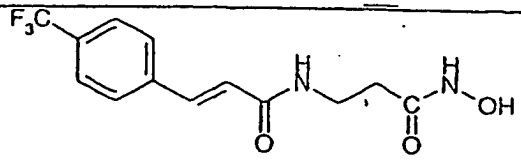
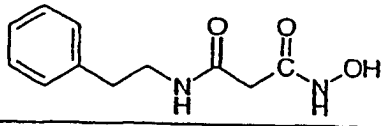
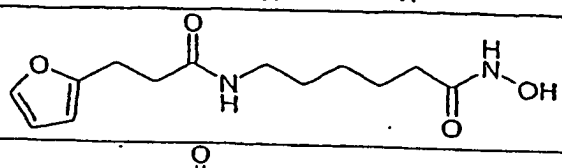
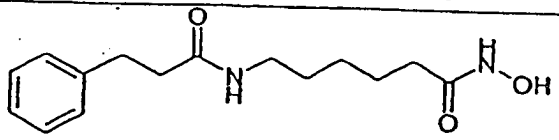
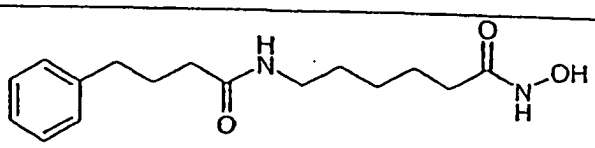
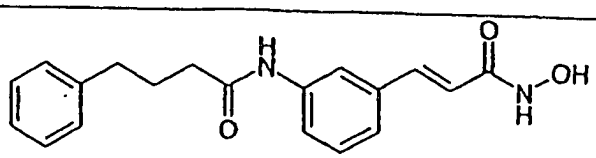
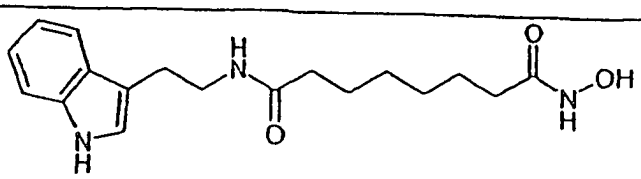
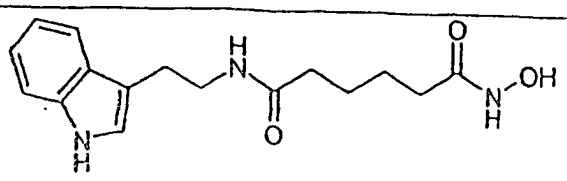
95		PX117239
96		PX117247
97		PX117254
98		PX117255
99		PX117415
100		PX117416
101		PX117430
102		PX117436
103		PX117437
104		PX117441
105		PX117444

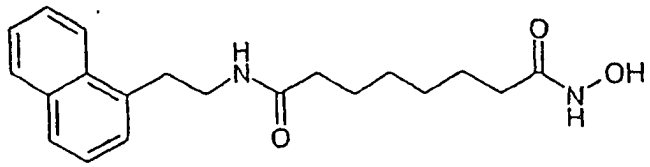
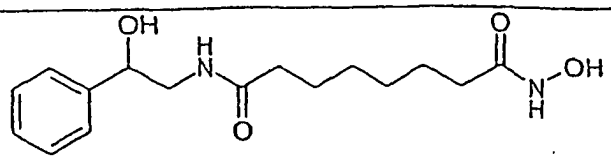
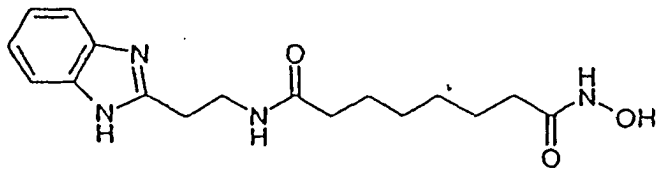
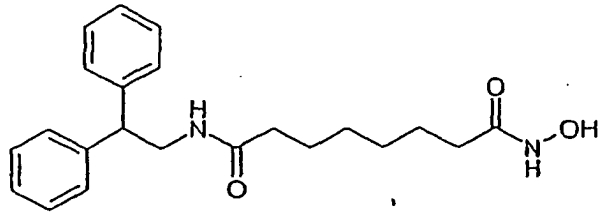
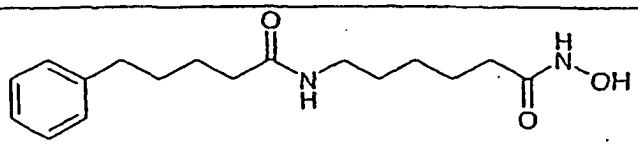
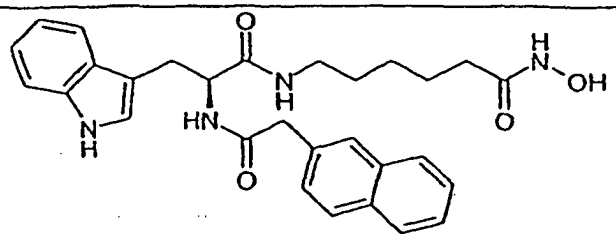
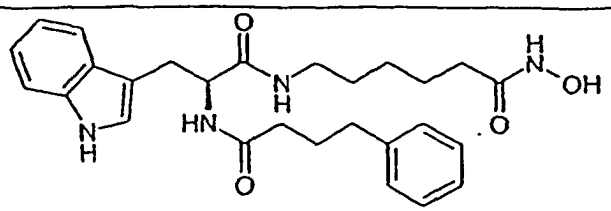
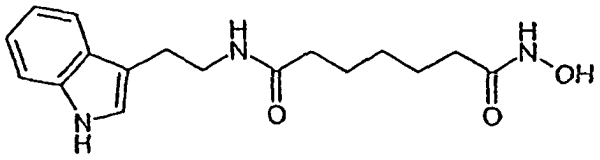
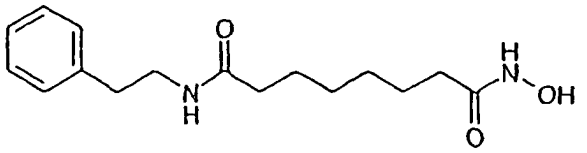
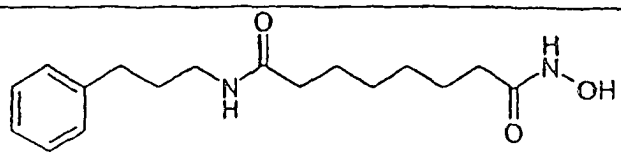
106		PX117451
107		PX117454
108		PX117456
109		PX117706
110		PX117707
111		PX117711
112		PX117717
113		PX117718
114		PX117719

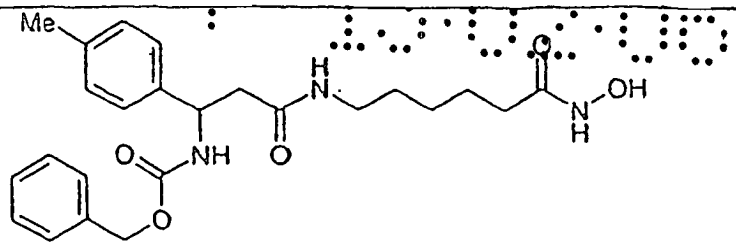
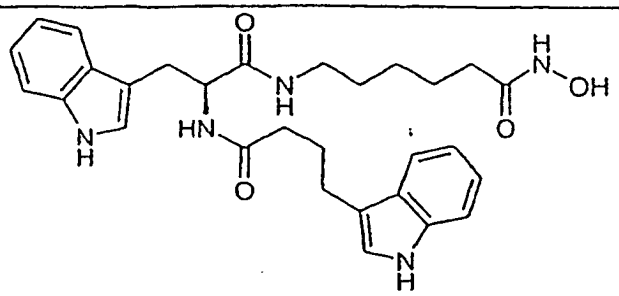
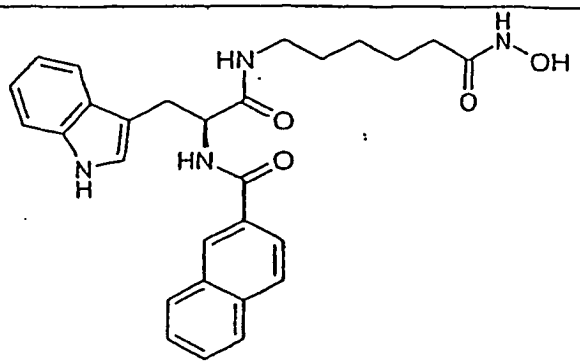
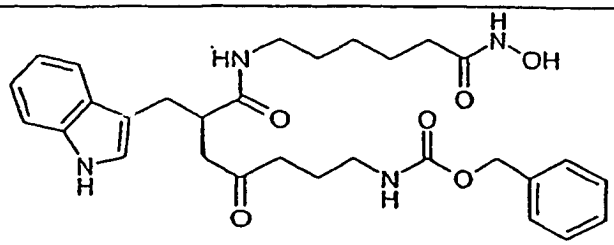
115		PX117737
116		PX117738
117		PX117797
118		
119		
120		
121		
122		
123		
124		

125		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		

[0306] Nachstehend sind einige Vergleichsverbindungen dargestellt.

134		PX083448
135		PX083806
136		PX083807
137		PX089283
138		PX099268
139		PX105827
140		PX106516
141		PX116210
142		PX116212
143		PX116216
144		PX116217

145		PX116224
146		PX116226
147		PX116241
148		PX117249
149		PX117261
150		PX117406
151		PX117407
152		PX117408
153		PX117419
154		PX117420

155		PX117729
156		PX117767
157		PX117783
158		PX117785

Chemische Begriffe

[0307] Die Begriffe "Carbo", "Carbyl", "Hydrocarbo" und "Hydrocarbyl" beziehen sich hierin auf Verbindungen und/oder Gruppen, die nur Kohlenstoff- und Wasserstoffatome aufweisen.

[0308] Der Begriff "Hetero" bezieht sich hierin auf Verbindungen und/oder Gruppen, die zumindest ein Heteroatom aufweisen, beispielsweise mehrwertige Heteroatome (die auch als Ringheteroatome geeignet sind), wie z.B. Bor, Silicium, Stickstoff, Phosphor, Sauerstoff und Schwefel, und einwertige Heteroatome, wie z.B. Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0309] Der Begriff "gesättigt" bezieht sich hierin auf Verbindungen und/oder Gruppen, die keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen oder Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen aufweisen.

[0310] Der Begriff "ungesättigt" bezieht sich hierin auf Verbindungen und/oder Gruppen, die zumindest eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung oder Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung aufweisen.

[0311] Der Begriff "aliphatisch" bezieht sich hierin auf Verbindungen und/oder Gruppen, die linear oder verzweigt, nicht aber zyklisch sind (auch als "azyklische" oder "offenkettige" Gruppen bekannt).

[0312] Der Begriff "zyklisch" bezieht sich hierin auf Verbindungen und/oder Gruppen, die einen Ring oder zwei oder mehr Ringe aufweisen (z.B. Spiro, kondensiert, überbrückt).

[0313] Der Begriff "Ring" bezieht sich hierin auf einen geschlossenen Ring aus 3 bis 10 kovalent gebundenen

Atomen, noch bevorzugter 3 bis 8 kovalent gebundenen Atomen.

[0314] Der Begriff "aromatischer Ring" bezieht sich hierin auf einen geschlossenen Ring aus 3 bis 10 kovalent gebundenen Atomen, noch bevorzugter 5 bis 8 kovalent gebundenen Atomen, wobei der Ring aromatisch ist.

[0315] Der Begriff "heterozyklischer Ring" bezieht sich hierin auf einen geschlossenen Ring aus 3 bis 10 kovalent gebundenen Atomen, noch bevorzugter 3 bis 8 kovalent gebundenen Atomen, worin zumindest eines der Ringatome ein mehrwertiges Ringheteroatom ist, wie z.B. Stickstoff, Phosphor, Silicium, Sauerstoff und Schwefel, meist jedoch Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel.

[0316] Der Begriff "alizyklisch" bezieht sich hierin auf Verbindungen und/oder Gruppen, die einen Ring oder zwei oder mehr Ringe aufweisen (z.B. Spiro, kondensiert, überbrückt), worin der oder die Ring(e) nicht aromatisch ist/sind.

[0317] Der Begriff "aromatisch" bezieht sich hierin auf Verbindungen und/oder Gruppen, die einen Ring oder zwei oder mehr Ringe aufweisen (z.B. kondensiert), worin zumindest einer der Ringe aromatisch ist.

[0318] Der Begriff "heterozyklisch" bezieht sich hierin auf zyklische Verbindungen und/oder Gruppen, die einen heterozyklischen Ring oder zwei oder mehr heterozyklische Ringe aufweisen (z.B. Spiro, kondensiert, überbrückt), worin der oder die Ring(e) alizyklisch oder aromatisch sein kann/können.

[0319] Der Begriff "heteroaromatisch" bezieht sich hierin auf zyklische Verbindungen und/oder Gruppen, die einen heterozyklischen Ring oder zwei oder mehr heterozyklische Ringe aufweisen (z.B. kondensiert), worin der oder die Ring(e) aromatisch ist/sind.

Substituenten

[0320] Der Begriff "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich hierin auf eine Ausgangsgruppe, die unsubstituiert oder substituiert sein kann.

[0321] Sofern nicht anders angegeben bezieht sich der Begriff "substituiert" hierin auf eine Ausgangsgruppe, die einen oder mehrere Substituenten trägt. Der Begriff "Substituent" wird hierin im herkömmlichen Sinne verwendet und bezieht sich auf eine chemische Gruppierung, die kovalent an eine Ausgangsgruppe gebunden, gehängt oder, wenn geeignet, kondensiert ist. Viele verschiedene Substituenten sind allgemein bekannt, und auch Verfahren zu ihrer Bildung und Einführung in verschiedene Ausgangsgruppen sind allgemein bekannt.

[0322] In einer bevorzugten Ausführungsform sind der oder die Substituent(en), hierin oft mit R bezeichnet, unabhängig voneinander ausgewählt aus: Halogen; Hydroxy; Ether (z.B. C_{1-7}-Alkoxy); Formyl; Acyl (z.B. C_{1-7}-Alkylacyl, C_{5-20}-Arylacyl); Acylhalogenid; Carboxy; Ester; Acyloxy; Amido; Acylamido; Thioamido; Tetrazolyl; Amino; Nitro; Nitroso; Azido; Cyano; Isocyano; Cyanato; Isocyanato; Thiocyano; Isothiocyano; Sulfhydryl; Thioether (z.B. C_{1-7}-Alkylthio); Sulfonsäure; Sulfonat; Sulfon; Sulfonyloxy; Sulfinyloxy; Sulfamino; Sulfonamino; Sulfinamino; Sulfamyl; Sulfonamido; C_{1-7}-Alkyl (einschließlich z.B. C_{1-7}-Halogenalkyl, C_{1-7}-Hydroxyalkyl, C_{1-7}-Carboxyalkyl, C_{1-7}-Aminoalkyl, C_{5-20}-Aryl-C_{1-7}-alkyl); C_{3-20}-Heterocyclyl; oder C_{5-20}-Aryl (einschließlich z.B. C_{5-20}-Carboaryl, C_{5-20}-Heteroaryl, C_{1-7}-Aryl-C_{5-20}-aryl und C_{5-20}-Halogenaryl).

[0323] In einer bevorzugten Ausführungsform sind der oder die Substituent(en), hierin oft mit R bezeichnet, unabhängig voneinander ausgewählt aus:
-F, -Cl, -Br, und -I;
-OH;
-OMe, -OEt, -O(tBu), und -OCH_2Ph;
-SH;
-SMe, -SEt, -S(tBu), und -SCH_2Ph;
-C(=O)H;
-C(=O)Me, -C(=O)Et, -C(=O)(tBu), und -C(=O)Ph;
-C(=O)OH;
-C(=O)OMe, -C(=O)OEt, und -C(=O)O(tBu);
-$C(=O)NH_2$, -C(=O)NHMe, -$C(=O)NMe_2$, und -C(=O)NHEt;
-NHC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NHC(=O)Ph, Succinimidyl, und Maleimidyl;
-NH_2, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NH(nPr), -NMe_2, -NEt_2, -$N(iPr)_2$, -$N(nPr)_2$, -$N(nBu)_2$, und -$N(tBu)_2$;
-CN;

$-NO_2$;
-Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -tBu;
$-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, und $-CH_2CF_3$;
$-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$; $-OCH_2CHF_2$, und $-OCH_2CF_3$;
$-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, und $-CH(OH)CH_2OH$;
$-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, und $-CH_2CH_2NMe_2$; und,
gegebenenfalls substituiertem Phenyl.

[0324] In einer bevorzugten Ausführungsform sind der oder die Substituent(en), hierin oft mit R bezeichnet, unabhängig voneinander ausgewählt aus:
-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -SH, -SMe, -SEt, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, $-CONH_2$, -CONHMe, $-NH_2$, $-NMe_2$, $-NEt_2$, $-N(nPr)_2$, $-N(iPr)_2$, -CN, $-NO_2$, -Me, -Et, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, und -Ph.

[0325] In einer bevorzugten Ausführungsform sind der oder die Substituent(en), hierin oft mit R bezeichnet, unabhängig voneinander ausgewählt aus: Hydroxy; Ether (z.B. C_{1-7}-Alkoxy); Ester; Amido; Amino; und C_{1-7}-Alkyl (einschließlich z.B. C_{1-7}-Halogenalkyl, C_{1-7}-Hydroxyalkyl, C_{1-7}-Carboxyalkyl, C_{1-7}-Aminoalkyl, C_{5-20}-Aryl-C_{1-7}-alkyl).

[0326] In einer bevorzugten Ausführungsform sind der oder die Substituent(en), hierin oft mit R bezeichnet, unabhängig voneinander ausgewählt aus:
-OH;
-OMe, -OEt, -O(tBu), und $-OCH_2Ph$;
-C(=O)OMe, -C(=O)OEt, und -C(=O)O(tBu);
$-C(=O)NH_2$, -C(=O)NHMe, $-C(=O)NMe_2$, und -C(=O)NHEt;
$-NH_2$, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NH(nPr), $-NMe_2$, $-NEt_2$, $-N(iPr)_2$, $-N(nPr)_2$, $-N(nBu)_2$, und $-N(tBu)_2$;
-Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -tBu;
$-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, und $-CH_2CF_3$;
$-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, und $-CH(OH)CH_2OH$; und,
$-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, und $-CH_2CH_2NMe_2$.

[0327] Die Substituenten sind nachstehend genauer beschrieben.

[0328] C_{1-7}-Alkyl: Der Begriff "C_{1-7}-Alkyl" bezieht sich hierin auf eine einwertige Gruppierung, die durch Entfernen eines Wasserstoffatoms aus einer C_{1-7}-Kohlenwasserstoffverbindung mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen erhalten wird, aliphatisch oder alizyklisch oder eine Kombination daraus sein kann und die gesättigt, teilweise ungesättigt oder vollständig ungesättigt sein kann.

[0329] Beispiele für (unsubstituierte) gesättigte lineare C_{1-7}-Alkylgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl und n-Pentyl (Amyl).

[0330] Beispiele für (unsubstituierte) gesättigte verzweigte C_{1-7}-Alkylgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Isopropyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl und Neopentyl.

[0331] Beispiele für gesättigte alizyklische (auch carbozyklische) C_{1-7}-Alkylgruppen (auch als "C_{3-7}-Cycloalkylgruppen" bezeichnet) umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, unsubstituierte Gruppen, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Norbornan, sowie substituierte Gruppen (z.B. Gruppen, die solche Gruppen umfassen), wie z.B. Methylcyclopropyl, Dimethylcyclopropyl, Methylcyclobutyl, Dimethylcyclobutyl, Methylcyclopentyl, Dimethylcyclopentyl, Methylcyclohexyl, Dimethylcyclohexyl, Cyclopropylmethyl und Cyclohexylmethyl.

[0332] Beispiele für (unsubstituierte) ungesättigte C_{1-7}-Alkylgruppen, die eine oder mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen aufweisen (auch als "C_{2-7}-Alkenylgruppen" bezeichnet), umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Ethenyl (Vinyl, $-CH=CH_2$), 2-Propenyl (Allyl, -CH-CH=CH_2), Isopropenyl ($-C(CH_3)=CH_2$), Butenyl, Pentenyl und Hexenyl.

[0333] Beispiele für (unsubstituierte) ungesättigte C_{1-7}-Alkylgruppen, die eine oder mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen aufweisen (auch als "C_{2-7}-Alkinylgruppen" bezeichnet), umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Ethinyl und 2-Propinyl (Propargyl).

[0334] Beispiele für ungesättigte alizyklische (auch carbozyklische) C_{1-7}-Alkylgruppen, die eine oder mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen aufweisen (auch als "C_{3-7}-Cycloalkenylgruppen" bezeichnet), umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, unsubstituierte Gruppen, wie z.B. Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl und Cyclohexenyl, sowie substituierte Gruppen (z.B. Gruppen, die solche Gruppen umfassen), wie z.B. Cyclopropenylmethyl und Cyclohexenylmethyl.

[0335] Weitere Beispiele für substituierte C_{3-7}-Cycloalkylgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, solche mit einem oder mehreren daran kondensierten Ringen, wie z.B. jene, die von Inden (C_9), Indan (2,3-Dihydro-1H-inden) (C_9), Tetralin (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin) (C_{10}), Adamantan (C_{10}), Decalin (Decahydronaphthalin) (C_{12}), Fluoren (C_{13}), Phenalen (C_{13}) abgeleitet sind. 2H-Inden-2-yl ist beispielsweise eine C_5-Cycloalkylgruppe mit einem daran kondensierten Substituenten (Phenyl).

[0336] C_{3-20}-Heterocyclyl: Der Begriff "C_{3-20}-Heterocyclyl" bezieht sich hierin auf eine einwertige Gruppierung, die durch Entfernen eines Wasserstoffatoms von einem Ringatom einer C_{3-20}-heterozyklischen Verbindung erhalten wird, wobei die Verbindung einen Ring oder zwei oder mehr Ringe aufweist (z.B. Spiro, kondensiert, überbrückt) und 3 bis 20 Ringatome umfasst, wovon 1 bis 10 Ringheteroatome sind und worin zumindest einer der Ringe ein heterozyklischer Ring ist. Vorzugsweise weist jeder Ring 3 bis 7 Ringatome auf, von denen 1 bis 4 Ringheteroatome sind.

[0337] In diesem Zusammenhang geben die Präfixe (z.B. C_{3-20}, C_{3-7}, C_{5-6} usw.) die Anzahl an Ringatomen oder den Bereich der Anzahl an Ringatomen an, egal ob es sich um Kohlenstoffatome oder Heteroatome handelt. Der Begriff "C_{5-6}-Heterocyclyl" bezieht sich beispielsweise hierin auf eine Heterocyclylgruppe mit 5 oder 6 Ringatomen. Beispiele für Gruppen von Heterocyclylgruppen umfassen C_{3-20}-Heterocyclyl, C_{3-7}-Heterocyclyl, C_{5-7}-Heterocyclyl.

[0338] Beispiele für (nichtaromatische) monozyklische Heterocyclylgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, solche, die abgeleitet sind von:
N_1: Aziridin (C_3), Azetidin (C_4), Pyrrolidin (Tetrahydropyrrol) (C_5), Pyrrolin (z.B. 3-Pyrrolin, 2,5-Dihydropyrrol) (C_5), 2H-Pyrrol oder 3H-Pyrrol (Isopyrrol, Isoazol) (C_5), Piperidin (C_6), Dihydropyridin (C_6), Tetrahydropyridin (C_6), Azepin (C_7);
O_1: Oxiran (C_3), Oxetan (C_4), Oxolan (Tetrahydrofuran) (C_5), Oxol (Dihydrofuran) (C_5), Oxan (Tetrahydropyran) (C_6), Dihydropyran (C_6), Pyran (C_6), Oxepin (C_7);
S_1: Thiiran (C_3), Thietan (C_4), Thiolan (Tetrahydrothiophen) (C_5), Thian (Tetrahydrothiopyran) (C_6), Thiepan (C_7);
O_2: Dioxolan (C_5), Dioxan (C_6) und Dioxepan (C_7);
O_3: Trioxan (C_6);
N_2: Imidazolidin (C_5), Pyrazolidin (Diazolidin) (C_5), Imidazolin (C_5), Pyrazolin (Dihydropyrazol) (C_5), Piperazin (C_6);
N_1O_1: Tetrahydrooxazol (C_5), Dihydrooxazol (C_5), Tetrahydroisoxazol (C_5), Dihydroisoxazol (C_5), Morpholin (C_6), Tetrahydrooxazin (C_6), Dihydrooxazin (C_6), Oxazin (C_6);
N_1S_1: Thiazolin (C_5), Thiazolidin (C_5), Thiomorpholin (C_6);
N_2O_1: Oxadiazin (C6);
O_1S_1: Oxathiol (C_5) und Oxathian (Thioxan) (C_6); und
$N_1O_1S_1$: Oxathiazin (C_6).

[0339] Beispiele für substituierte (nichtaromatische) monozyklische Heterocyclylgruppen umfassen Saccharide in zyklischer Form, wie beispielsweise Furanosen (C_5), wie z.B. Arabinofuranose, Lyxofuranose, Ribofuranose und Xylofuranose, und Pyranosen (C_6), wie z.B. Allopyranose, Altropyranose, Glucopyranose, Mannopyranose, Gulopyranose, Idopyranose, Galactopyranose und Talopyranose.

[0340] Beispiele für Heterocyclylgruppen, die auch Heteroarylgruppen sind, sind nachstehend mit Arylgruppen erläutert.

[0341] C_{5-20}-Aryl: Der Begriff "C_{5-20}-Aryl" bezieht sich hierin auf eine einwertige Gruppierung, die durch Entfernen eines Wasserstoffatoms von einem aromatischen Ringatom einer aromatischen C_{5-20}-Verbindung erhalten wird, wobei die Verbindung einen Ring oder zwei oder mehr Ringe aufweist (z.B. kondensiert) und 5 bis 20 Ringatome umfasst und worin zumindest einer der Ringe ein aromatischer Ring ist. Vorzugsweise weist jeder Ring 5 bis 7 Ringatome auf. In diesem Zusammenhang geben die Präfixe (z.B. C_{3-20}, C_{5-7}, C_{5-6} usw.) die Anzahl an Ringatomen oder den Bereich der Anzahl an Ringatomen an, egal ob es sich um Kohlenstoffatome oder Heteroatome handelt. Der Begriff "C_{5-6}-Aryl" bezieht sich beispielsweise hierin auf eine Arylgruppe mit 5 oder

6 Ringatomen. Beispiele für Gruppen von Arylgruppen umfassen C_{3-20}-Aryl, C_{5-7}-Aryl, C_{5-6}-Aryl.

[0342] Die Ringatome können alle Kohlenstoffatome sein, wie beispielsweise in "Carboarylgruppen" (z.B. C_{5-20}-Carboaryl).

[0343] Beispiele für Carboarylgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, solche, die von Benzol (d.h. Phenyl) (C_6), Naphthalin (C_{10}), Azulen (C_{10}), Anthracen (C_{14}), Phenanthren (C_{14}), Naphthacen (C_{18}) und Pyren (C_{16}) abgeleitet sind.

[0344] Beispiele für Arylgruppen, die kondensierte Ringe umfassen, von denen zumindest einer ein aromatischer Ring ist, umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Gruppen, die von Inden (C_9), Isoinden (C_9) und Fluoren (C_{13}) abgeleitet sind.

[0345] Alternativ dazu können die Ringatome ein oder mehrere Heteroatome umfassen, einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wie beispielsweise in "Heteroarylgruppen". In diesem Fall kann die Gruppe praktischerweise als "C_{5-20}-Heteroarylgruppe" bezeichnet werden, worin "C_{5-20}" Ringatome bezeichnet, egal ob es sich um Kohlenstoffatome oder Heteroatome handelt. Vorzugsweise weist jeder Ring 5 bis 7 Kohlenstoffatome auf, von denen 0 bis 4 Ringheteroatome sind.

[0346] Beispiele für monozyklische Heteroarylgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, solche, die abgeleitet sind von:
N_1: Pyrrol (Azol) (C_5), Pyridin (Azin) (C_6);
O_1: Furan (Oxol) (C_5);
S_1: Thiophen (Thiol) (C_5);
N_1O_1: Oxazol (C_5), Isoxazol (C_5), Isoxazin (C_6);
N_2O_1: Oxadiazol (Furazan) (C_5);
N_3O_1: Oxatriazol (C_5);
N_1S_1: Thiazol (C_5); Isothiazol (C_5);
N_2: Imidazol (1,3-Diazol) (C_5), Pyrazol (1,2-Diazol) (C_5), Pyridazin (1,2-Diazin) (C_6), Pyrimidin (1,3-Diazin) (C_6) (z.B. Cytosin, Thymin, Uracil), Pyrazin (1,4-Diazin) (C_6);
N_3: Triazol (C_5), Triazin (C_6); und
N_4: Tetrazol (C5).

[0347] Beispiele für heterozyklische Gruppen (von denen einige auch Heteroarylgruppen sind), die kondensierte Ringe umfassen, umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf:
heterozyklische C_9-Gruppen (mit 2 kondensierten Ringen), die von Benzofuran (O_1), Isobenzofuran (O_1), Indol (N_1), Isoindol (N_1), Purin (N_4) (z.B. Adenin, Guanin), Benzimidazol (N_2), Benzoxazol (N_1O_1), Benzisoxazol (N_1O_1), Benzodioxol (O_2), Benzofurazan (N_2O_1), Benzotriazol (N_3), Benzothiofuran (S_1), Benzothiazol (N_1S_1), Benzothiadiazol (N_2S) abgeleitet sind;
heterozyklische C_{10}-Gruppen (mit 2 kondensierten Ringen), die von Benzodioxan (O_2), Chinolin (N_1), Isochinolin (N_1), Benzoxazin (N_1O_1), Benzodiazin (N_2), Pyridopyridin (N_2), Chinoxalin (N_2), Chinazolin (N_2) abgeleitet sind;
heterozyklische C_{13}-Gruppen (mit 3 kondensierten Ringen), die von Carbazol (N_1), Dibenzofuran (O_1), Dibenzothiophen (S_1) abgeleitet sind; und
heterozyklische C_{14}-Gruppen (mit 3 kondensierten Ringen), die von Acridin (N_1), Xanthen (O_1), Phenoxathiin (O_1S_1), Phenazin (N_2), Phenoxazin (N_1O_1), Phenothiazin (N_1S_1), Thianthren (S_2), Phenanthridin (N_1), Phenanthrolin (N_2), Phenazin (N_2) abgeleitet sind.

[0348] Heterozyklische Gruppen (einschließlich Heteroarylgruppen), die ein Stickstoffringatom in Form einer (-NH-)-Gruppe aufweisen, können N-substituiert sein, d.h. als -NR-. Pyrrol kann beispielsweise N-Methyl-substituiert sein, um N-Methylpyrrol zu erhalten. Beispiele für N-Substituenten umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, C_{1-7}-Alkyl, C_{3-20}-Heterocyclyl, C_{5-20}-Aryl und Acylgruppen.

[0349] Heterozyklische Gruppen (einschließlich Heteroarylgruppen), die ein Stickstoffringatom in Form einer (-N=)-Gruppe aufweisen, können in Form eines N-Oxids substituiert sein, d.h. als -N(→O)= (auch als $-N^+(\rightarrow O^-)=$ bezeichnet). Chinolin kann beispielsweise substituiert werden, um Chinolin-N-oxid zu erhalten; Pyridin, um Pyridin-N-oxid zu erhalten; Benzofurazan, um Benzofurazan-N-oxid (auch als Benzofuroxan bekannt) zu erhalten.

[0350] Zyklische Gruppen können außerdem eine oder mehrere Oxogruppen (=O) an Ringkohlenstoffatomen

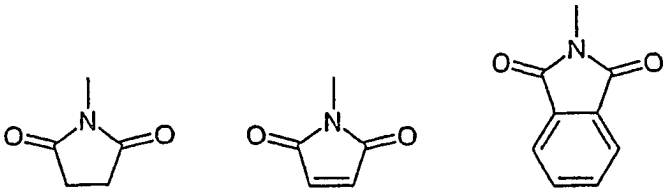
aufweisen. Monozyklische Beispiele für solche Gruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, solche, die abgeleitet sind von:
C_5: Cyclopentanon, Cyclopentenon, Cyclopentadienon;
C_6: Cyclohexanon, Cyclohexenon, Cyclohexadienon;
O_1: Furanon (C_5), Pyron (C_6);
N_1: Pyrrolidon (Pyrrolidinon) (C_5), Piperidinon (Piperidon) (C_6), Piperidindion (C_6);
N_2: Imidazolidon (Imidazolidinon) (C_5), Pyrazolon (Pyrazolinon) (C_5), Piperazinon (C_6), Piperazindion (C_6), Pyridazinon (C_6), Pyrimidinon (C_6) (z.B. Cytosin), Pyrimidin dion (C_6) (z.B. Thymin, Uracil), Barbitursäure (C_6);
N_1S_1: Thiazolon (C_5), Isothiazolon (C_5);
N_1O_1: Oxazolinon (C_5).

[0351] Polyzyklische Beispiele für solche Gruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, solche, die abgeleitet sind von:
C_9: Indendion;
N_1: Oxindol (C_9);
O_1: Benzopyron (z.B. Cumarin, Isocumarin, Chromon) (C_{10});
N_1O_1: Benzoxazolinon (C_9), Benzoxazolinon (C_{10});
N_2: Chinazolindion (C_{10});
N_4: Purinon (C_9) (z.B. Guanin).

[0352] Weitere Beispiele für zyklische Gruppen, die eine oder mehrere Oxogruppen (=O) an Ringkohlenstoffatomen aufweisen, umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, solche, die abgeleitet sind von:
zyklischen Anhydriden (-C(=O)-O-C(=O)- in einem Ring), einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, Maleinsäureanhydrid (C_5), Bernsteinsäureanhydrid (C_5) und Glutarsäureanhydrid (C_6);
zyklischen Carbonaten (-O-C(=O)-O- in einem Ring), wie z.B. Ethylencarbonat (C_5) und 1,2-Propylencarbonat (C_5);
Imiden (-C(=O)-NR-C(=O)- in einem Ring), einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, Succinimid (C_5), Maleinimid (C_5), Phthalimid und Glutarimid (C_6);
Lactonen (zyklische Ester, -O-C(=O)- in einem Ring), einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, β-Propiolacton, γ-Butyrolacton, δ-Valerolacton (2-Piperidon), und ε-Caprolacton;
Lactamen (zyklische Amide, -NR-C(=O)- in einem Ring), einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, β-Propiolactam (C_4), γ-Butyrolactam (2-Pyrrolidon) (C_5), δ-Valerolactam (C_6), und ε-Caprolactam (C_7);
zyklischen Carbamaten (-O-C(=O)-NR- in einem Ring), wie z.B. 2-Oxazolidon (C_5);
zyklischen Harnstoffen (-NR-C(=O)-NR- in einem Ring), wie z.B. 2-Imidazolidon (C_5) und Pyrimidin-2,4-dion (z.B. Thymin, Uracil) (C_6).

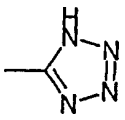
[0353] Die oben genannten C_{1-7}-Alkyl-, C_{3-20}-Heterocyclyl- und C_{5-20}-Arylgruppen können, egal ob sie allein oder als Teil eines anderen Substituenten vorliegen, selbst gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppen substituiert sein, die aus ihnen selbst und den nachstehend angeführten weiteren Substituenten ausgewählt sind.
Wasserstoff: -H. Es gilt anzumerken, dass, wenn der Substituent an einer bestimmten Position Wasserstoff ist, es passend sein kann, die Verbindung als an dieser Position "unsubstituiert" zu bezeichnen.
Halogen: -F, -Cl, -Br und -I.
Hydroxy: -OH.
Ether: -OR, worin R ein Ethersubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe (auch als C_{1-7}-Alkoxygruppe bezeichnet, siehe unten), eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe (auch als C_{3-20}-Heterocyclyloxygruppe bezeichnet) oder eine C_{5-20}-Arylgruppe (auch als C_{5-20}-Aryloxygruppe bezeichnet), vorzugsweise jedoch eine C_{1-7}-Alkylgruppe.
C_{1-7}-Alkoxy: -OR, worin R eine C_{1-7}-Alkylgruppe ist. Beispiele für C_{1-7}-Alkoxygruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-OCH_3$ (Methoxy), $-OCH_2CH_3$ (Ethoxy) und $-OC(CH_3)_3$ (tert-Butoxy).
Oxo (Keto, -on): =O. Beispiele für zyklische Verbindungen und/oder Gruppen, die als Substituenten eine Oxogruppe (=O) aufweisen, umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Carbocyclen, wie z.B. Cyclopentanon und Cyclohexanon; Heterocyclen, wie z.B. Pyron, Pyrrolidon, Pyrazolon, Pyrazolinon, Piperidon, Piperidindion, Piperazindion und Imidazolidon; zyklische Anhydride, einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, Maleinsäureanhydrid und Bernsteinsäureanhydrid; zyklische Carbonate, wie z.B. Propylencarbonat; Imide, einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, Succinimid und Maleinimid; Lactone (zyklische Ester, -O-C(=O)- in einem Ring), einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, β-Propiolacton, γ-Butyrolacton, δ-Valerolacton und ε-Caprolacton; und Lactame (zyklische Amide, -NH-C(=O)- in einem Ring), einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, β-Propiolactam, γ-Butyrolactam, δ-Valerolactam und ε-Caprolactam.
Imino (Imin): =NR, worin R ein Iminosubstituent ist, wie z.B. Wasserstoff, eine C_{1-7}-Alkylgruppe, eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise Wasserstoff oder eine C_{1-7}-Alkylgruppe. Beispiele

für Iminogruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, =NH, =NMe, =NEt und =NPh.
Formyl (Carbaldehyd, Carboxaldehyd): -C(=O)H.
Acyl (Keto): -C(=O)R, worin R ein Acylsubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe (auch als C_{1-7}-Alkylacyl oder C_{1-7}-Alkanoyl bezeichnet), eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe (auch als C_{3-20}-Heterocyclylacyl bezeichnet) oder eine C_{5-20}-Arylgruppe (auch als C_{5-20}-Arylacyl bezeichnet), vorzugsweise jedoch eine C_{1-7}-Alkylgruppe. Beispiele für Acylgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, -C(=O)CH_3 (Acetyl), -C(=O)CH_2CH_3 (Propionyl), -C(=O)$C(CH_3)_3$ (Butyryl) und -C(=O)Ph (Benzoyl, Phenon).
Acylhalogenid (Halogenformyl, Halogencarbonyl): -C(=O)X, worin X -F, -Cl, -Br oder -I ist, vorzugsweise jedoch -Cl, -Br oder -I.
Carboxy (Carbonsäure): -COOH.
Ester (Carboxylat, Carbonsäureester, Oxycarbonyl): -C(=O)OR, worin R ein Estersubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe, eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise jedoch eine C_{1-7}-Alkylgruppe. Beispiele für Estergruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, -C(=O)$OC(CH_3)_3$ und -C(=O)OPh.
Acyloxy (umgekehrter Ester): -OC(=O)R, worin R ein Acyloxysubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe, eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise jedoch eine C_{1-7}-Alkylgruppe. Beispiele für Acyloxygruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, -OC(=O)CH_3 (Acetoxy), -OC(=O)CH_2CH_3, -OC(=O)$C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph und -OC(=O)CH_2Ph.
Amido (Carbamoyl, Carbamyl, Aminocarbonyl, Carboxamid): -C(=O)NR^1R^2, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Aminosubstituenten sind, wie sie für die Aminogruppen definiert sind. Beispiele für Amidogruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, -C(=O)NH_2, -C(=O)$NHCH_3$, -C(O)$NH(CH_3)_2$, -C(=O)$NHCH_2CH_3$ und -C(=O)$N(CH_2CH_3)_2$ sowie Amidogruppen, worin R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine heterozyklische Struktur bilden, wie beispielsweise in Piperidinocarbonyl, Morpholinocarbonyl, Thiomorpholinocarbonyl und Piperazinocarbonyl.
Acylamido (Acylamino): -NR^1C(=O)R^2, worin R^1 ein Amidsubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe, eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-7}-Alkylgruppe, und R^2 ein Acylsubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe, eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-7}-Alkylgruppe. Beispiele für Acylamidogruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, -NHC(=O)CH_3, -NHC(=O)CH_2CH_3 und -NHC(=O)Ph. R^1 und R^2 können zusammen eine zyklische Struktur bilden, wie beispielsweise in Succinimidyl, Maleinimidyl und Phthalimidyl:



Succinimidyl Maleinimidyl Phthalimidyl

Thioamido (Thiocarbamyl): -C(=S)NR^1R^2, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Aminosubstituenten sind, wie sie für die Aminogruppen definiert sind. Beispiele für Amidogruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, -C(=S)NH_2, -C(=S)$NHCH_3$, -C(=S)$NH(CH_3)_2$ und -C(=S)$NHCH_2CH_3$.
Tetrazolyl: Fünfgliedriger aromatischer Ring mit vier Stickstoffatomen und einem Kohlenstoffatom:



Amino: NR^1R^2, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Aminosubstituenten sind, wie z.B. Wasserstoff, eine C_{1-7}-Alkylgruppe (auch als C_{1-7}-Alkylamino oder Di-C_{1-7}-alkylamino bezeichnet), eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise H oder eine C_{1-7}-Alkylgruppe, oder im Falle einer "zyklischen" Aminogruppe bilden R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterozyklischen Ring mit 4 bis 8 Ringatomen. Beispiele für Aminogruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, -NH_2, -$NHCH_3$, -$NHCH(CH_3)_2$, -$N(CH_3)_2$, -$N(CH_2CH_3)_2$ und -NHPh. Beispiele für zyklische Aminogruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Aziridino, Azetidino, Piperidino, Piperazino, Morpholino und Thiomorpholino.
Nitro: -NO_2.
Nitroso: -NO.
Azido: -N_3.
Cyano (Nitril, Carbonitril): -CN.

Isocyano: -NC.
Cyanato: -OCN.
Isocyanato: -NCO.
Thiocyano (Thiocyanato): -SCN.
Isothiocyano (Isothiocyanato): -NCS.
Sulfhydryl (Thiol, Mercapto): -SH.
Thioether (Sulfid): -SR, worin R ein Thioethersubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe (auch als C_{1-7}-Alkylthiogruppe bezeichnet), eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-7}-Alkylgruppe. Beispiele für C_{1-7}-Alkylthiogruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-SCH_3$ und $-SCH_2CH_3$.
Sulfonsäure (Sulfo): $-S(=O)_2OH$.
Sulfonat (Sulfonsäureester): $-S(=O)_2OR$, worin R ein Sulfonatsubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe, eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-7}-Alkylgruppe. Beispiele für Sulfonatgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-S(=O)_2OCH_3$ und $-S(=O)_2OCH_2CH_3$.
Sulfon (Sulfonyl): $-S(=O)_2R$, worin R ein Sulfonsubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe, eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-7}-Alkylgruppe. Beispiele für Sulfongruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-S(=O)_2CH_3$ (Methansulfonyl, Mesyl), $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$ und 4-Methylphenylsulfonyl (Tosyl).
Sulfonyloxy: $-OS(=O)_2R$, worin R ein Sulfonyloxysubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe, eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-7}-Alkylgruppe. Beispiele für Sulfonyloxygruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-OS(=O)_2CH_3$ und $-OS(=O)_2CH_2CH_3$.
Sulfinyloxy: -OS(=O)R, worin R ein Sulfinyloxysubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe, eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-7}-Alkylgruppe. Beispiele für Sulfinyloxygruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-OS(=O)CH_3$ und $-OS(=O)CH_2CH_3$.
Sulfamino: $-NR^1S(=O)_2OH$, worin R^1 ein Aminosubstituent ist, wie er für die Aminogruppen definiert ist. Beispiele für Sulfaminogruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-NHS(=O)_2OH$ und $-N(CH_3)S(=O)_2OH$.
Sulfonamino: $-NR^1S(=O)_2R$, worin R^1 ein Aminosubstituent ist, wie er für die Aminogruppen definiert ist, und R ein Sulfonaminosubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe, eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-7}-Alkylgruppe. Beispiele für Sulfonaminogruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-NHS(=O)_2CH_3$ und $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$.
Sulfinamino: $-NR^1S(=O)R$, worin R^1 ein Aminosubstituent ist, wie er für die Aminogruppen definiert ist, und R ein Sulfinaminosubstituent ist, wie z.B. eine C_{1-7}-Alkylgruppe, eine C_{3-20}-Heterocyclylgruppe oder eine C_{5-20}-Arylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-7}-Alkylgruppe. Beispiele für Sulfinaminogruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-NHS(=O)CH_3$ und $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$.
Sulfamyl: $-S(=O)NR^1R^2$, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Aminosubstituenten sind, wie sie für die Aminogruppen definiert sind. Beispiele für Sulfamylgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NH(CH_3)$, $-S(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$ und -S(=O)NHPh.
Sulfonamido: $-S(=O)_2NR^1R^2$, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Aminosubstituenten sind, wie sie für die Aminogruppen definiert sind. Beispiele für Sulfonamidogruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$ und $-S(=O)_2NHPh$.

[0354] Wie oben erwähnt kann eine C_{1-7}-Alkylgruppe mit beispielsweise Hydroxy (auch als C_{1-7}-Hydroxyalkylgruppe bezeichnet), C_{1-7}-Alkoxy (auch als C_{1-7}-Alkoxyalkylgruppe bezeichnet), Amino (auch als C_{1-7}-Aminoalkylgruppe bezeichnet), Halogen (auch als C_{1-7}-Halogenalkylgruppe bezeichnet), Carboxy (auch als C_{1-7}-Carboxyalkylgruppe bezeichnet) und C_{5-20}-Aryl (auch als C_{5-20}-Aryl-C_{1-7}-alkylgruppe bezeichnet) substituiert sein.

[0355] Auf ähnliche Weise kann eine C_{5-20}-Arylgruppe mit beispielsweise Hydroxy (auch als C_{5-20}-Hydroxyarylgruppe bezeichnet), Halogen (auch als C_{5-20}-Halogenarylgruppe bezeichnet), Amino (auch als C_{5-20}-Aminoarylgruppe bezeichnet, wie z.B. in Anilin), C_{1-7}-Alkyl (auch als C_{1-7}-Alkyl-C_{5-20}-arylgruppe bezeichnet, wie z.B. in Toluol) und C_{1-7}-Alkoxy (auch als C_{1-7}-Alkoxy-C_{5-20}-arylgruppe bezeichnet, wie z.B. in Anisol) substituiert sein.

[0356] Diese und andere spezifische Beispiele für solche substituierten Gruppen sind auch nachstehend angeführt.

[0357] C_{1-7}-Halogenalkylgruppe: Der Begriff "C_{1-7}-Halogenalkylgruppe" bezieht sich hierin auf eine C_{1-7}-Alkylgruppe, in der zumindest ein Wasserstoffatom (z.B. 1, 2, 3) durch ein Halogenatom (z.B. F, Cl, Br, I) ersetzt wurde. Wenn mehr als ein Wasserstoffatom durch ein Halogenatom ersetzt wurde, können die Halogenatome unabhängig voneinander gleich oder unterschiedlich sein. Jedes Wasserstoffatom kann durch ein Halogenatom ersetzt sein, wobei in diesem Fall die Gruppe praktischerweise als "C_{1-7}-Perhalogenalkylgruppe" bezeich-

net werden kann. Beispiele für C_{1-7}-Halogenalkylgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$ und $-CH_2CF_3$.

[0358] C_{1-7}-Hydroxyalkyl: Der Begriff "C_{1-7}-Hydroxyalkylgruppe" bezieht sich hierin auf eine C_{1-7}-Alkylgruppe, worin zumindest ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxygruppe ersetzt wurde. Beispiele für C_{1-7}-Hydroxyalkylgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ und $-CH(OH)CH_2OH$.

[0359] C_{1-7}-Carboxyalkyl: Der Begriff "C_{1-7}-Carboxyalkylgruppe" bezieht sich hierin auf eine C_{1-7}-Alkylgruppe, worin zumindest ein Wasserstoffatom durch eine Carboxygruppe ersetzt wurde. Beispiele für C_{1-7}-Carboxyalkylgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-CH_2COOH$ und $-CH_2CH_2COOH$.

[0360] C_{1-7}-Aminoalkyl: Der Begriff "C_{1-7}-Aminoalkylgruppe" bezieht sich hierin auf eine C_{1-7}-Alkylgruppe, worin zumindest ein Wasserstoffatom durch eine Aminogruppe ersetzt wurde. Beispiele für C_{1-7}-Aminoalkylgruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$ und $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[0361] C_{1-7}-Alkyl-C_{5-20}-aryl: Der Begriff "C_{1-7}-Alkyl-C_{5-20}-arylgruppe" beschreibt hierin bestimmte C_{5-20}-Arylgruppen, die mit einer C_{1-7}-Alkylgruppe substituiert wurden. Beispiele für solche Gruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Tolyl (wie in Toluol), Xylyl (wie in Xylol), Mesityl (wie in Mesitylen), Styryl (wie in Styrol) und Cumenyl (wie in Cumol).

[0362] C_{5-20}-Aryl-C_{1-7}-alkyl: Der Begriff "C_{5-20}-Aryl-C_{1-7}-alkylgruppe" beschreibt hierin bestimmte C_{1-7}-Alkylgruppen, die mit einer C_{5-20}-Arylgruppe substituiert wurden. Beispiele für solche Gruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Benzyl (Phenylmethyl), Tolylmethyl, Phenylethyl und Triphenylmethyl (Trityl).

[0363] C_{5-20}-Halogenaryl: Der Begriff "C_{5-20}-Halogenaryl" beschreibt hierin bestimmte C_{5-20}-Arylgruppen, die mit einem oder mehreren Halogengruppen substituiert wurden. Beispiele für solche Gruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Halogenphenyl (z.B. Fluorphenyl, Chlorphenyl, Bromphenyl oder Iodphenyl, ortho-, meta- oder para-substituiert), Dihalogenphenyl, Trihalogenphenyl, Tetrahalogenphenyl und Pentahalogenphenyl.

Zweizähnige Substituenten

[0364] Einige Substituenten sind zweizähnig, d.h. sie weisen zwei Punkte zur kovalenten Bindung auf. Eine zweizähnige Gruppe kann beispielsweise kovalent an zwei unterschiedliche Atome an zwei unterschiedlichen Gruppen gebunden sein, wodurch sie als Linker dazwischen agiert. Alternativ dazu kann eine zweizähnige Gruppe auch kovalent an zwei unterschiedliche Atome auf derselben Gruppe gebunden sein, wodurch sie zusammen mit den beiden Atomen, an die sie gebunden ist (und, falls vorhanden, dazwischenliegenden Atomen), eine zyklische Struktur oder Ringstruktur bildet. Auf diese Weise kann der zweizähnige Substituent zur Bildung einer heterozyklischen Gruppe/Verbindung und/oder einer aromatischen Gruppe/Verbindung führen. Typischerweise weist der Ring 3 bis 8 Ringatome auf, wobei die Ringatome Kohlenstoff- oder zweiwertige Heteroatome sind (z.B. Bor, Silicium, Stickstoff, Phosphor, Sauerstoff und Schwefel, typischerweise Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel) und worin die Bindungen zwischen den Ringatomen Einfach- oder Doppelbindungen sind, je nach Wertigkeit der Ringatome. Typischerweise ist die zweizähnige Gruppe kovalent an vizinale Atome, d.h. benachbarte Atome, in der Ausgangsgruppe gebunden.

[0365] C_{1-7}-Alkylen: Der Begriff "C_{1-7}-Alkylen" bezieht sich hierin auf eine zweizähnige Gruppierung, die durch Entfernen von zwei Wasserstoffatomen, entweder beide vom gleichen Kohlenstoffatom oder jeweils eines von zwei unterschiedlichen Kohlenstoffatomen, aus einer C_{1-7}-Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die aliphatisch oder alizyklisch oder eine Kombination daraus sein kann und gesättigt, teilweise ungesättigt oder vollständig ungesättigt sein kann, erhalten wird.

[0366] Beispiele für lineare gesättigte C_{1-7}-Alkylengruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $-(CH_2)_n-$, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 7 ist, beispielsweise $-CH_2-$ (Methylen), $-CH_2CH_2-$ (Ethylen), $-CH_2CH_2CH_2-$ (Propylen) und $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (Butylen).

[0367] Beispiele für verzweigte gesättigte C_{1-7}-Alkylengruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, $CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ und $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$.

[0368] Beispiele für lineare teilweise ungesättigte C_{1-7}-Alkylengruppen umfassen, sind jedoch nicht einge-

schränkt auf, -CH=CH- (Vinylen), -CH=CH-CH_2-, -CH=CH-CH_2-CH_2-, -CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-CH_2-, -CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-, -CH=CH-CH_2-CH=CH- und -CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-.

[0369] Beispiele für verzweigte teilweise ungesättigte C_{1-7}-Alkylengruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, -C(CH_3)=CH-, -C(CH_3)=CH-CH_2- und -CH=CH-CH(CH_3)-.

[0370] Beispiele für alizyklische gesättigte C_{1-7}-Alkylengruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Cyclopentylen (z.B. Cylcopent-1,3-ylen) und Cyclohexylen (z.B. Cyclohex-1,4-ylen).

[0371] Beispiele für alizyklische teilweise ungesättigte C_{1-7}-Alkylengruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Cyclopentenylen (z.B. 4-Cyclopenten-1,3-ylen), Cyclohexenylen (z.B. 2-Cyclohexen-1,4-ylen, 3-Cyclohexen-1,2-ylen, 2,5-Cyclohexadien-1,4-ylen).

[0372] C_{5-20}-Arylen: Der Begriff "C_{5-20}-Arylen" bezieht sich hierin auf eine zweizähnige Gruppierung, die durch Entfernen von zwei Wasserstoffatomen, jeweils eines von zwei unterschiedlichen Ringatomen, aus einer aromatischen C_{5-20}-Verbindung mit einem Ring oder zwei oder mehr Ringen (z.B. kondensiert) und 5 bis 20 Ringatomen, worin zumindest einer der Ringe ein aromatischer Ring ist, erhalten wird. Vorzugsweise weist jeder Ring 5 bis 7 Ringatome auf.

[0373] Die Ringatome können alle Kohlenstoffe sein, wie z.B. in "Carboarylengruppen", in welchem Fall die Gruppe praktischerweise als "C_{5-20}-Carboarylengruppe" bezeichnet werden kann.

[0374] Alternativ dazu können die Ringatome ein oder mehrere Heteroatome umfassen, einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wie z.B. in "Heteroarylengruppen". In diesem Fall kann die Gruppe praktischerweise als "C_{5-20}-Heteroarylengruppe" bezeichnet werden, worin "C_{5-20}" Ringatome bezeichnet, egal ob es sich um Kohlenstoffatome oder Heteroatome handelt. Vorzugsweise weist jeder Ring 5 bis 7 Ringatome auf, von denen 0 bis 4 Ringheteroatome sind.

[0375] Beispiele für C_{5-20}-Arylengruppen, die keine Ringheteroatome aufweisen (d.h. C_{5-20}-Carboarylengruppen), umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, solche, die von Benzol (d.h. Phenyl) (C_6), Naphthalin (C_{10}), Anthracen (C_{14}), Phenanthren (C_{14}) und Pyren (C_{16}) abgeleitet sind.

[0376] Beispiele für C_{5-20}-Heteroarylengruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, C_5-Heteroarylengruppen, die von Furan (Oxol), Thiophen (Thiol), Pyrrol (Azol), Imidazol (1,3-Diazol), Pyrazol (1,2-Diazol), Triazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Oxadiazol und Oxatriazol abgeleitet sind; und C_6-Heteroarylengruppen, die von Isoxazin, Pyridin (Azin), Pyridazin (1,2-Diazin), Pyrimidin (1,3-Diazin; z.B. Cytosin, Thmyin, Uracil), Pyrazin (1,4-Diazin), Triazin, Tetrazol und Oxadiazol (Furazan) abgeleitet sind.

[0377] C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen: Der Begriff "C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen" bezieht sich hierin auf eine zweizähnige Gruppierung, die eine C_{5-20}-Arylengruppierung, -Arylen-, umfasst, die an eine C_{1-7}-Alkylengruppierung, -Alkylen-, gebunden ist, d.h. -Arylen-alkylen-.

[0378] Beispiele für C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylengruppen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Phenylenmethylen, Phenylenethylen, Phenylenpropylen und Phenylenethenylen (auch als Phenylenvinylen bekannt).

[0379] C_{5-20}-Alkylen-C_{1-7}-arylen: Der Begriff "C_{5-20}-Alkylen-C_{1-7}-arylen" bezieht sich hierin auf eine zweizähnige Gruppierung, die eine C_{5-20}-Alkylengruppierung, -Alkylen-, umfasst, die an eine C_{1-7}-Arylengruppierung, -Arylen-, gebunden ist, d.h. -Alkylen-arylen.

[0380] Beispiele für C_{5-20}-Alkylen-C_{1-7}-arylen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Methylenphenylen, Ethylenphenylen, Propylenphenylen und Ethenylenphenylen (auch als Vinylenphenylen bekannt).

[0381] Das obige umfasst allgemein bekannte ionische Formen, Salze, Solvat- (z.B. Hydrate) und geschützte Formen dieser Substituenten. Ein Verweis auf eine Carbonsäure (-COOH) umfasst auch Carboxylat (-COO^-). Auf ähnliche Weise umfasst ein Verweis auf eine Aminogruppe auch ein Salz, z.B. ein Hydrochloridsalz, der Aminogruppe. Ein Verweis auf eine Hydroxylgruppe umfasst auch herkömmliche geschützte Formen einer Hydroxylgruppe. Auf ähnliche Weise umfasst ein Verweis auf eine Aminogruppe auch herkömmliche geschützte Formen einer Aminogruppe.

Akronyme

[0382] Zur Vereinfachung werden viele chemische Gruppierungen hierin unter Verwendung allgemein bekannter Abkürzungen dargestellt, einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, Methyl (Me), Ethyl (Et), n-Propyl (nPr), iso-Propyl (iPr), n-Butyl (nBu), tert-Butyl (tBu), n-Hexyl (nHex), Cyclohexyl (cHex), Phenyl (Ph), Biphenyl (biPh), Benzyl (Bn), Naphthyl (naph), Methoxy (MeO), Ethoxy (EtO), Benzoyl (Bz), und Acetyl (Ac).

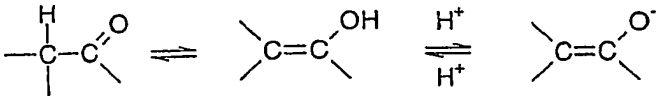
[0383] Zur Vereinfachung werden viele chemische Verbindungen hierin unter Verwendung allgemein bekannter Abkürzungen dargestellt, einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, Methanol (MeOH), Ethanol (EtOH), iso-Propanol (i-PrOH), Methylethylketone (MEK), Essigsäure (AcOH), Dichlormethan (Methylenchlorid, DCM), Trifluoressigsäure (TFA), Dimethylformamid (DMF) und Tetrahydrofuran (THF).

Isomere, Salze, Hydrate, geschützte Formen und Prodrugs

[0384] Eine bestimmte Verbindung kann in einer oder in mehreren bestimmten geometrischen, optischen, enantiomeren, diastereomeren, epimeren, stereoisomeren, tautomeren, konformationellen oder anomeren Formen vorliegen, einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, cis- und trans-Formen; E- und Z-Formen; c-, t- und r-Formen; endo- und exo-Formen; R-, S- und meso-Formen; D- und L-Formen; (+)- und (–)-Formen; Keto-, Enol- und Enolat-Formen; syn- und anti-Formen; synclinaler und anticlinaler Formen; α- und β-Formen; axialer und äquatorialer Formen; Wannen-, Sessel-, Twist-, Envelope- und Halbsesselformen; und Kombinationen daraus, die hierin im Folgenden zusammen als "Isomere" (oder "isomere Formen") bezeichnet werden.

[0385] Es gilt anzumerken, dass mit Ausnahme der unten erläuterten tautomeren Formen Struktur- (oder Konstitutions-) Isomere (d.h. Isomere, die durch die Verbindungen zwischen Atomen unterschieden und nicht durch die Position von Atomen im Raum) aus dem Begriff "Isomere" ausgeschlossen sind. Ein Verweis auf eine Methoxygruppe, $-OCH_3$, ist beispielsweise nicht als Verweis auf ihr strukturelles Isomer, eine Hydroxymethylgruppe, $-CH_2OH$, zu verstehen. Auf ähnliche Weise ist ein Verweis auf ein ortho-Chlorphenyl nicht als Verweis auf sein Strukturisomer, meta-Chlorphenyl, zu verstehen. Ein Verweis auf eine Klasse von Strukturen kann aber Strukturisomerformen umfassen, die zu dieser Klasse gehören (C_{1-7}-Alkyl umfasst beispielsweise n-Propyl und iso-Propyl; Butyl umfasst n-, iso-, sec- und tert-Butyl; Methoxyphenyl umfasst ortho-, meta- und para-Methoxyphenyl).

[0386] Die obige Ausschließung gilt aber nicht für tautomere Formen, wie beispielsweise Keto-, Enol- und Enolatformen, wie z.B. bei den folgenden tautomeren Paaren: Keto/Enol (nachstehend dargestellt), Imin/Enamin, Amid/Iminoalkohol, Amidin/Amidin, Nitroso/Oxim, Thioketon/Enthiol, N-Nitroso/Hydroxyazo und Nitro/aci-Nitro.



[0387] Es gilt anzumerken, dass der Begriff "Isomer" spezifisch auch Verbindungen mit einer oder mehreren isotopen Substitutionen umfasst. H kann beispielsweise in jeder beliebigen isotopen Form vorliegen, einschließlich ^{1}H, ^{2}H (D) und ^{3}H (T); C kann in jeder beliebigen isotopen Form vorliegen, einschließlich ^{12}C, ^{13}C und ^{14}C; O kann in jeder beliebigen isotopen Form vorliegen, einschließlich ^{16}O und ^{18}O; und dergleichen.

[0388] Sofern nicht anders angegeben umfasst ein Verweis auf eine spezielle Verbindung alle solchen isomeren Formen, einschließlich racemischer und anderer Gemische daraus. Verfahren zur Herstellung (z.B. asymmetrische Synthese) und Trennung (z.B. fraktionierte Kristallisation und chromatographische Mittel) solcher isomeren Formen sind entweder auf dem Gebiet der Erfindung bekannt oder leicht durch Anpassung der hierin gelehrten Verfahren auf herkömmliche Weise erhältlich.

[0389] Sofern nicht anders angegeben umfasst ein Verweis auf eine spezielle Verbindung auch ionische Formen, Salze, Solvate (z.B. Hydrate), geschützte Formen und Prodrugs davon, wie sie beispielsweise nachstehend erläutert sind.

[0390] Es mag praktisch oder wünschenswert sein, ein entsprechendes Salz des Wirkstoffs, z.B. ein pharmazeutisch annehmbares Salz, herzustellen, zu reinigen und/oder zu verarbeiten. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Salz sind in Berge et al., Pharmaceutically Acceptable Salts, J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977), beschrieben.

[0391] Wenn die Verbindung beispielsweise anionisch ist oder eine funktionelle Gruppe aufweist, die anionisch sein kann (-COOH kann z.B. $-COO^-$ sein), dann kann ein Salz mit einem geeigneten Kation gebildet werden. Beispiele für geeignete anorganische Kationen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Alkalimetallionen, wie z.B. Na^+ und K^+, Erdalkalimetallkationen, wie z.B. Ca^{2+} und Mg^{2+}, sowie andere Kationen, wie z.B. Al^{3+}. Beispiele für geeignete organische Kationen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Ammoniumionen (d.h. NH_4^+) und substituierte Ammoniumionen (z.B. NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Einige Beispiele für geeignete substituierte Ammoniumionen sind solche, die von Ethylamin, Diethylamin, Ethylendiamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Piperazin abgeleitet sind. Ein Beispiel für ein herkömmliches quaternäres Ammoniumion ist $N(CH_3)_4^+$.

[0392] Wenn die Verbindung kationisch ist oder eine funktionelle Gruppe aufweist, die kationisch sein kann ($-NH_2$ kann z.B. $-NH_3^+$ sein), dann kann ein Salz mit einem geeigneten Anion gebildet werden. Beispiele für geeignete anorganische Anionen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, solche, die von den folgenden anorganischen Säuren abgeleitet sind: Salz-, Bromwasserstoff-, Iodwasserstoff-, Schwefel-, Schweflig-, Salpeter-, Salpetrig-, Phosphor- und Phosphorigsäure. Beispiele für geeignete organische Anionen umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Anionen der folgenden organischen Säuren: Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Stearin-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Citronen-, Ascorbin-, Malein-, Hydroxymalein-, Phenylessig-, Glutamin-, Benzoe-, Salicyl-, Sulfanil-, 2-Acetyoxybenzoe-, Fumar-, Toluolsulfon-, Methansulfon-, Ethansulfon-, Ethandisulfon-, Oxal-, Isethion- und Valeriansäure.

[0393] Es mag praktisch oder wünschenswert sein, ein entsprechendes Solvat des Wirkstoffs herzustellen, zu reinigen und/oder zu verarbeiten. Der Begriff "Solvat" wird hierin im herkömmlichen Sinne verwendet und bezieht sich auf einen Komplex aus gelöstem Stoff (z.B. Wirkstoff, Salz eines Wirkstoffs) und Lösungsmittel. Wenn das Lösungsmittel Wasser ist, kann das Solvat herkömmlicherweise als Hydrat bezeichnet werden, beispielsweise als Monohydrat, Dihydrat, Trihydrat usw.

[0394] Es mag praktisch oder wünschenswert sein, den Wirkstoff in einer chemisch geschützten Form herzustellen, zu reinigen und/oder zu verarbeiten. Der Begriff "chemisch geschützte Form" bezieht sich hierin auf eine Verbindung, in der eine oder mehrere reaktive funktionelle Gruppen vor ungewünschten chemischen Reaktionen geschützt sind, d.h. in Form einer geschützten oder schützenden Gruppe vorliegen (auch bekannt als maskierte oder maskierende Gruppe). Durch Schützen einer reaktiven funktionellen Gruppe können Reaktionen durchgeführt werden, die andere ungeschützte reaktive funktionelle Gruppen involvieren, ohne dass die geschützte Gruppe beeinflusst wird; die Schutzgruppe kann entfernt werden, üblicherweise in einem darauf folgenden Schritt, ohne dass der Rest des Moleküls wesentlich beeinträchtigt wird. Siehe beispielsweise T. Green und P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley (1991), und T. Green und P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Aufl., John Wiley and Sons (1999).

[0395] Eine Hydroxygruppe kann beispielsweise als Ether (-OR) oder als Ester (-OC(=O)R) geschützt sein, z.B. als t-Butylether; Benzyl-, Benzhydryl- (Diphenylmethyl-) oder Trityl- (Triphenylmethyl-) Ether; Trimethylsilyl- oder t-Butyldimethylsilylether; oder Acetylester ($-OC(=O)CH_3$, -OAc).

[0396] Eine Aldehyd- oder Ketongruppe kann beispielsweise als Acetal bzw. Ketal geschützt sein, worin die Carbonylgruppe (>C=O) in ein Diether ($>C(OR)_2$) übergeführt wird, und zwar durch Umsetzung mit beispielsweise einem primären Alkohol. Die Aldehyd- oder Ketongruppe wird leicht durch Hydrolyse unter Verwendung eines großen Überschusses Wasser in Gegenwart von Säure regeneriert.

[0397] Eine Amingruppe kann beispielsweise als Amid (-NRCO-R) oder Urethan (-NRCO-OR) geschützt sein, z.B. als Methylamid ($-NHCO-CH_3$); Benzyloxyamid ($-NHCO-OCH_2C_6H_5$, -NH-Cbz); t-Butoxyamid ($-NH-CO-OC(CH_3)_3$, -NH-Boc); 2-Biphenyl-2-propoxyamid ($-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, -NH-Bpoc), 9-Fluorenylmethoxyamid (-NH-Fmoc), 6-Nitroveratryloxyamid (-NH-Nvoc), 2-Trimethylsilylethoxyamid (-NH-Teoc), 2,2,2-Trichlorethyloxyamid (-NH-Troc), Allyloxyamid (-NH-Alloc), 2-(Phenylsulfonyl)ethyloxyamid (-NH-Psec); oder, in geeigneten Fällen (z.B. zyklischen Aminen), als Nitroxidradikal (>N-O•).

[0398] Eine Carbonsäuregruppe kann beispielsweise als Ester oder Amid geschützt sein, z.B. als Benzylester; t-Butylester; Methylester; oder Methylamid.

[0399] Eine Thiolgruppe kann beispielsweise als Thioether (-SR) geschützt sein, z.B. als Benzylthioether; Acetamidomethylether ($-S-CH_2NHC(=O)CH_3$).

[0400] Es mag praktisch oder wünschenswert sein, den Wirkstoff in Form eines Prodrugs herzustellen, zu rei-

nigen und/oder zu verarbeiten. Der Begriff "Prodrug" bezieht sich hierin auf eine Verbindung, die, wenn sie metabolisiert wird, den gewünschten Wirkstoff ergibt. Typischerweise ist das Prodrug inaktiv oder weniger aktiv als der Wirkstoff, kann aber vorteilhafte Handhabung, Verabreichung oder Stoffwechseleigenschaften aufweisen. Einige Prodrugs sind beispielsweise Ester des Wirkstoffs; während der Metabolyse wird die Estergruppe gespalten, um das aktive Arzneimittel zu erhalten. Außerdem werden manche Prodrugs enzymatisch aktiviert, um den Wirkstoff oder eine Verbindung zu erhalten, die bei weiterer chemischer Umsetzung den Wirkstoff ergibt. Das Prodrug kann beispielsweise ein Zuckerderivat oder ein anderes Glykosidkonjugat oder ein Aminosäureesterderivat sein.

Synthese

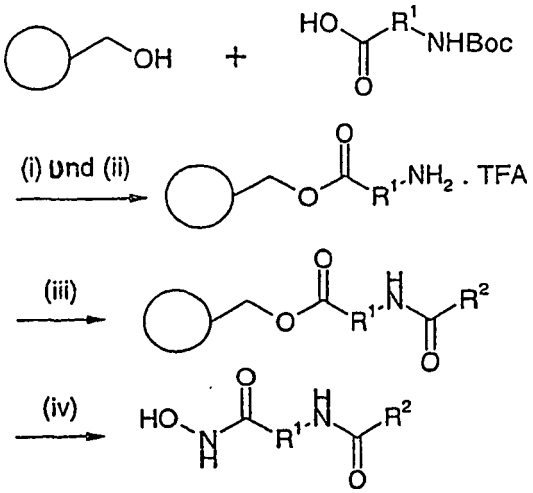
[0401] Verschiedene Verfahren zur chemischen Synthese von Verbindungen der vorliegenden Erfindung sowie von Vergleichsverbindungen sind hierin beschrieben. Diese Verfahren können auf bekannte Weise modifiziert und/oder angepasst werden, um die Synthese von weiteren Verbindungen innerhalb des Schutzumfangs der vorliegenden Erfindung zu vereinfachen.

[0402] Die Verbindungen können beispielsweise durch die hierin beschriebenen Verfahren oder durch Anpassung dieser oder anderer allgemein bekannter Verfahren auf allgemein bekannte Weise hergestellt werden.

[0403] In einem Verfahren wird ein geeignetes Harz mit seitenständigen Hydroxygruppen mit einer geeigneten Carbonsäure mit einer geschützten Aminogruppe umgesetzt, um eine Seitengruppe zu bilden, die über eine Estergruppe an den festen Träger gebunden ist und eine endständige geschützte Aminogruppe aufweist. Die endständige geschützte Aminogruppe wird dann mit einer geeigneten Arylcarbonsäure umgesetzt, um ein endständiges Arylamid zu erhalten. Die resultierende Verbindung wird dann unter Verwendung von Hydroxylamin vom Harz abgespalten, um die gewünschte Carbamidsäure zu erhalten.

[0404] Ein Beispiel für diesen Ansatz ist nachstehend dargestellt, worin das Harz ArgoGelJ-OH-Harz ist und die Reaktionsbedingungen wie folgt aussehen: (i) DIC, DMAP, DCM, Raumtemperatur, 4 Stunden; (ii) DCM/TFA/TES (70:25:5 Vol./Vol.), Raumtemperatur, 30 min; (iii) Arylcarbonsäure, HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, Raumtemperatur, 16 Stunden; (iv) 50 % NH_2OH, Dioxan, Raumtemperatur, 48 Stunden.

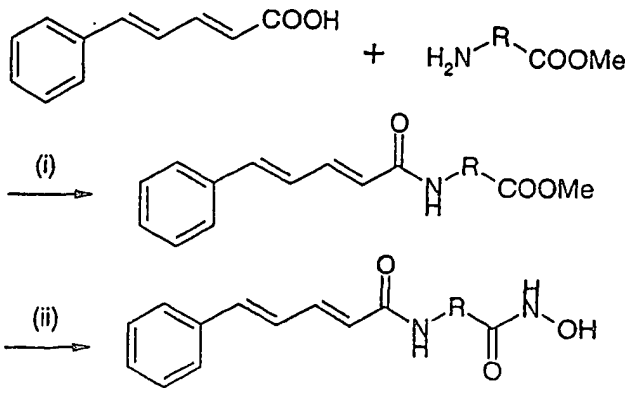
Schema 1



[0405] In einem weiteren Verfahren wird eine Arylalkylcarbonsäure mit einem geeigneten Amin mit einer endständigen geschützten Carbonsäure (z.B. als Ester) umgesetzt, um ein Produkt mit einerseits einem Arylamid und andererseits einer geschützten Carbonsäure zu bilden. Die geschützte Carbonsäure wird dann von der Schutzgruppe befreit, und das Produkt wird mit Hydroxylamin umgesetzt, um die gewünschte Carbamidsäure zu erhalten.

[0406] Ein Beispiel für diesen Ansatz ist nachstehend dargestellt, worin die Reaktionsbedingungen wie folgt aussehen: (i) 1,1'-Carbonyldiimidazol, TEA, THF, Raumtemperatur, 6 Stunden; (ii) NH_2OH, Raumtemperatur, 4 Stunden.

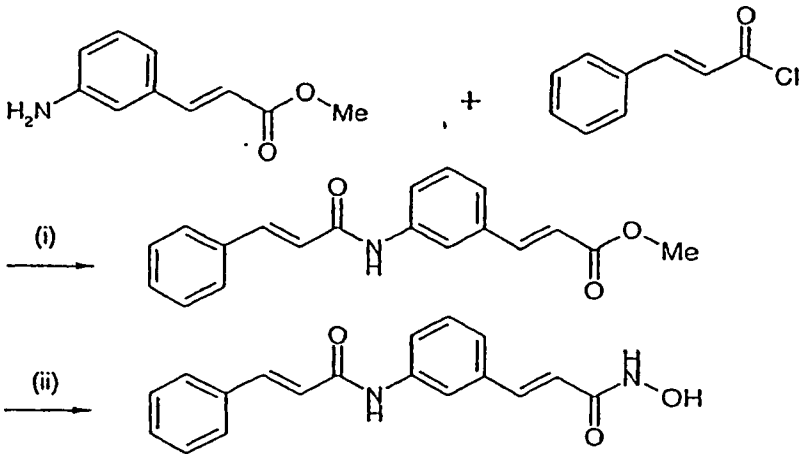
Schema 2



[0407] In einem weiteren Verfahren wird ein m-Aminophenylacrylsäuremethylester mit einem Phenylacryloylchlorid umgesetzt, und das Produkt wird mit Hydroxylamin und Natriumhydroxid in Methanol umgesetzt, um die gewünschte Carbamidsäure zu erhalten.

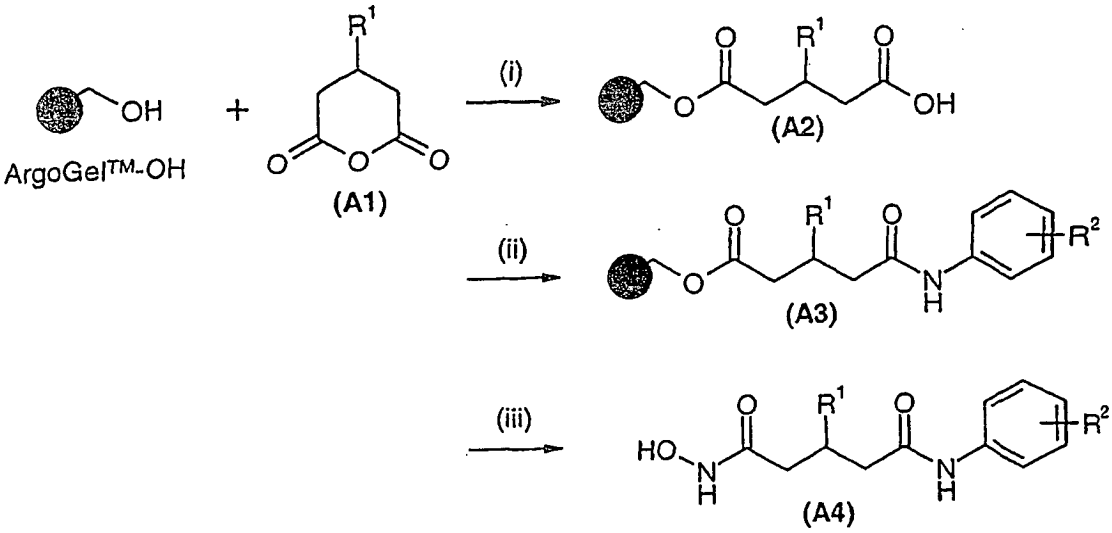
[0408] Ein Beispiel für diesen Ansatz ist nachstehend dargestellt, worin die Reaktionsbedingungen wie folgt aussehen: (i) $NaHCO_3$, H_2O, THF, Raumtemperatur, 1 Stunde; (ii) NaOH/MeOH-H_2O, NH_2OH, Raumtemperatur, 1,5 Stunden.

Schema 3



[0409] Weitere Verfahren zur Synthese von Verbindungen der vorliegenden Erfindung sowie Vergleichsverbindungen sind nachstehend veranschaulicht und in den nachstehenden Beispielen erläutert.

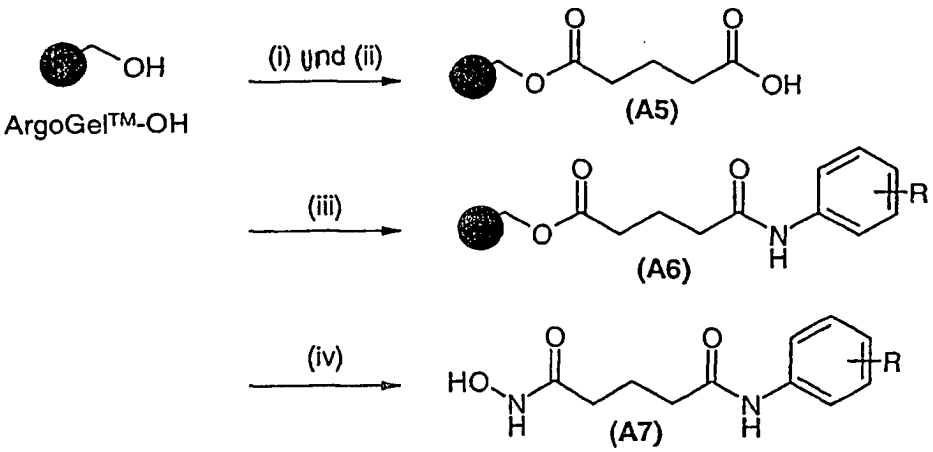
Schema 4



Bedingungen:

(i) DCM/Pyridin (1:1, Vol./Vol.), DMAP, RT, 16 h;
(ii) NH_2R^2, HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;
(iii) 50 % NH_2OH (wässr.), Dioxan, RT, 48 h.

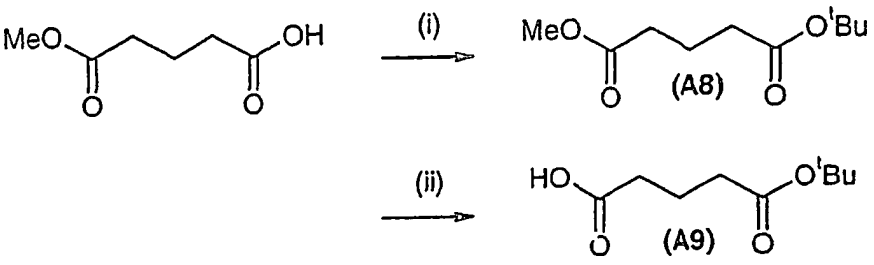
Schema 5



Bedingungen:

(i) (A9), DIC, DMAP, DCM, RT, 4 h;
(ii) DCM/TFA/TES (70:25:5, Vol./Vol.), RT, 30 min;
(iii) NH_2R, HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;
(iv) 50 % NH_2OH (wässr.), Dioxan, RT, 48 h.

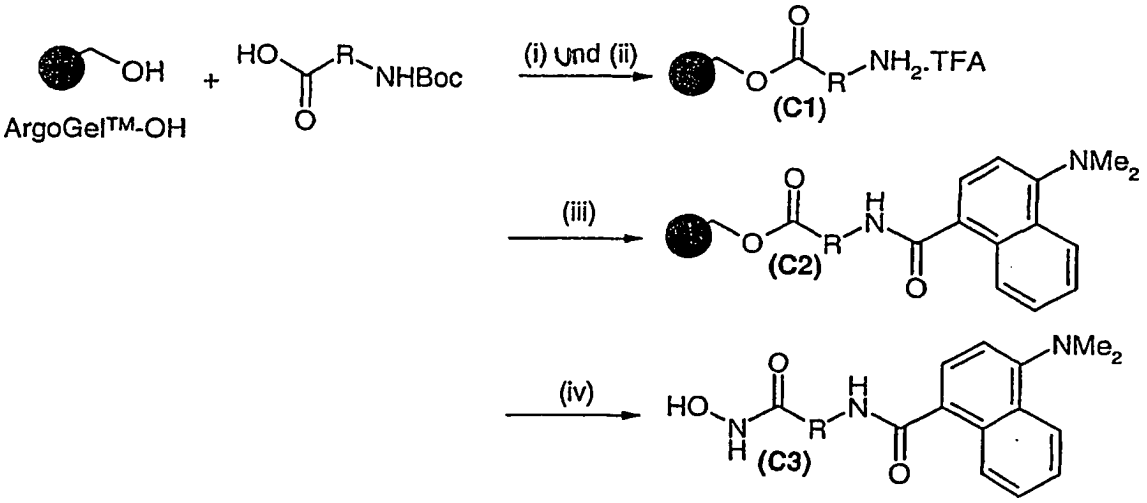
Schema 6



Bedingungen:

(i) N,N-Dimethylformamid-di-tert-butylacetal, Toluol, 115 °C, 1 h;
(ii) 1 M LiOH (wässr.), Dioxan, 0 °C – RT.

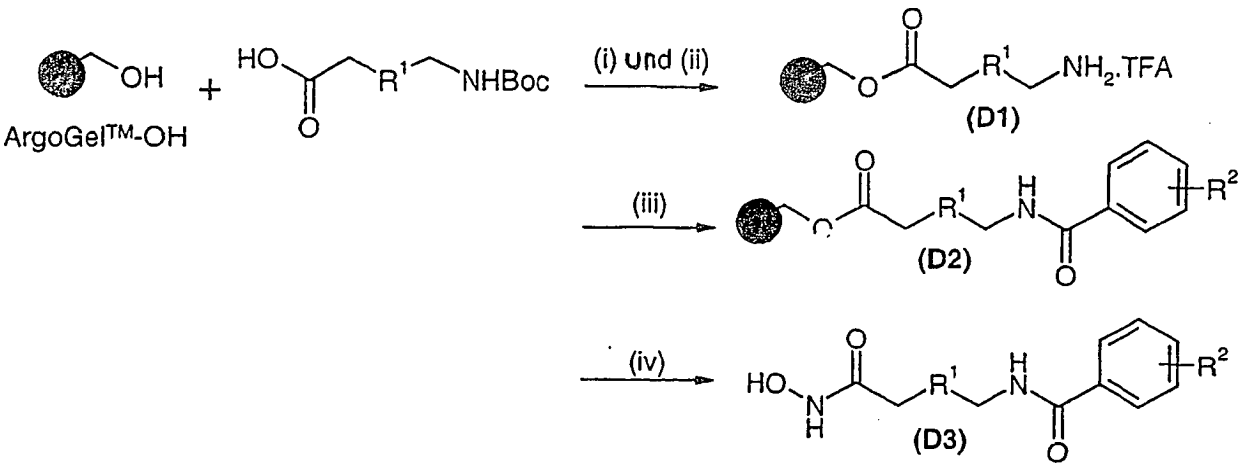
Schema 7



Bedingungen:

(i) DIC, DMAP, DCM, RT, 4 h;
(ii) DCM/TFA/TES (70:25:5, Vol./Vol.), RT, 30 min;
(iii) 4-Dimethylaminonaphthalin-1-carbonsäure, HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;
(iv) 50 % NH_2OH, Dioxan, RT, 48 h.

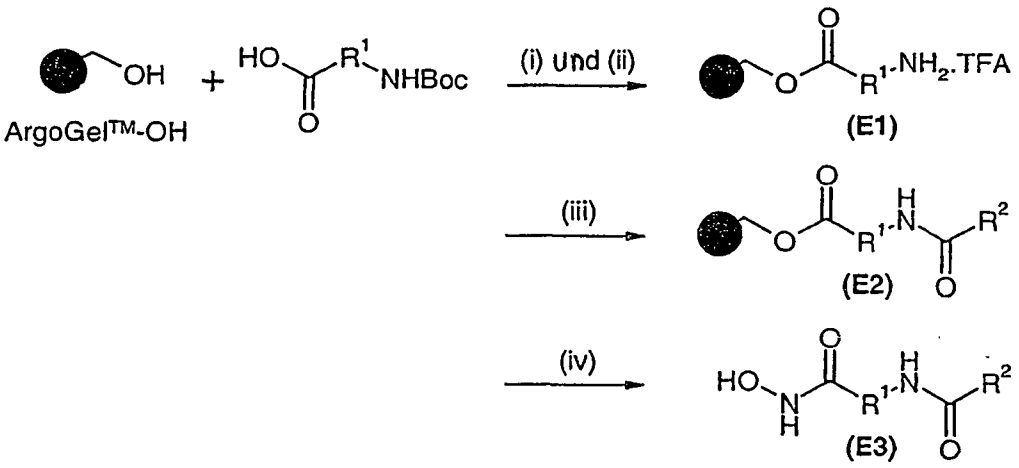
Schema 8



Bedingungen:

(i) DIC, DMAP, DCM, RT, 4 h;
(ii) DCM/TFA/TES (70:25:5, Vol./Vol.), RT, 30 min;
(iii) Carbonsäure, HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;
(iv) 50 % NH_2OH, Dioxan, RT, 48 h.

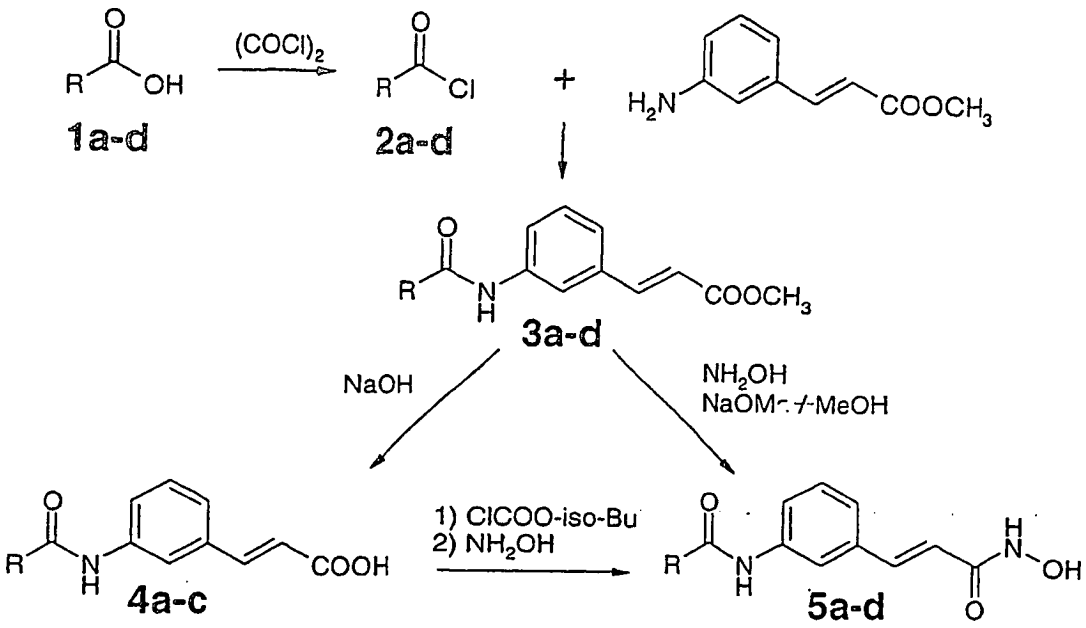
Schema 9



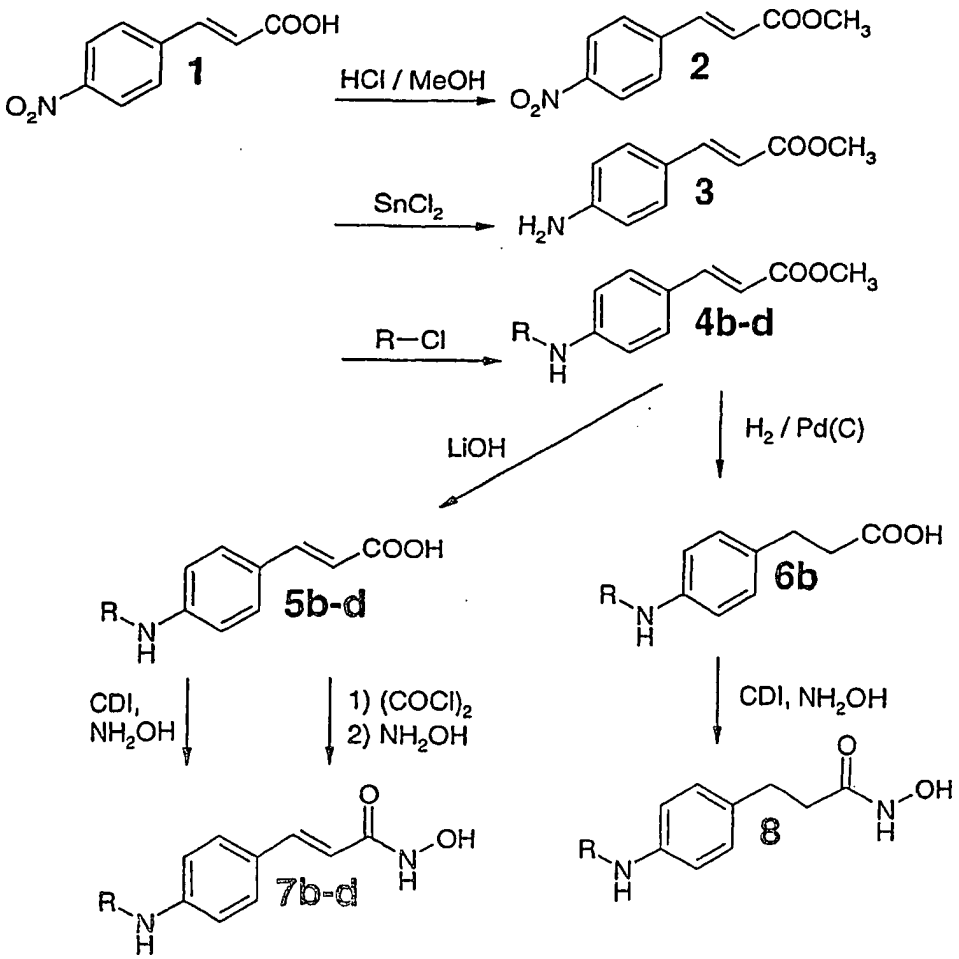
Bedingungen:

(i) DIC, DMAP, DCM, RT, 4 h;
(ii) DCM/TFA/TES (70:25:5, Vol./Vol.), RT, 30 min.,
(iii) Carbonsäure, HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;
(iv) 50 % NH_2OH, Dioxan, RT, 48 h.

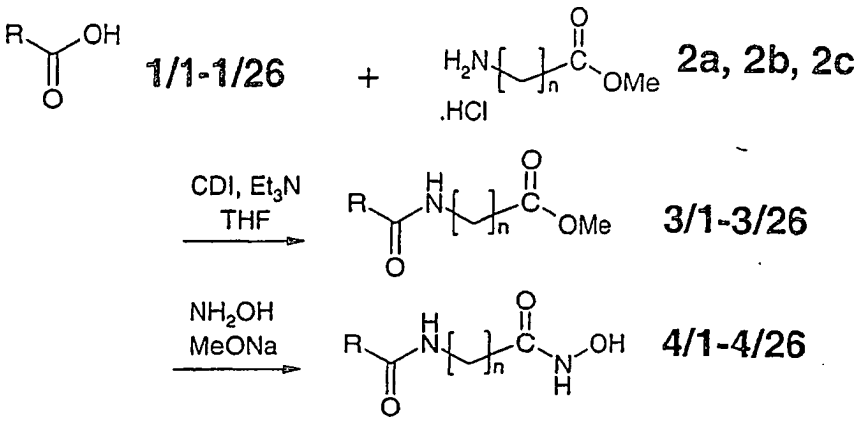
Schema 10



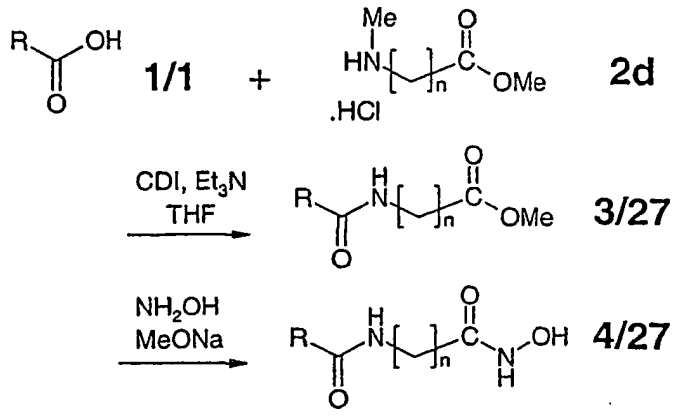
Schema 11



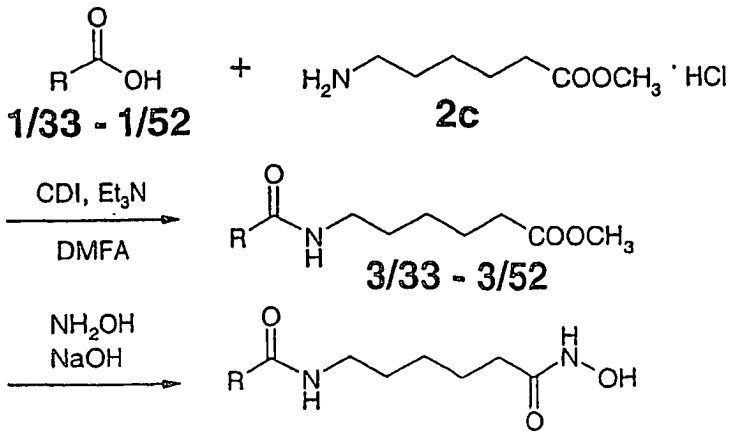
Schema 12



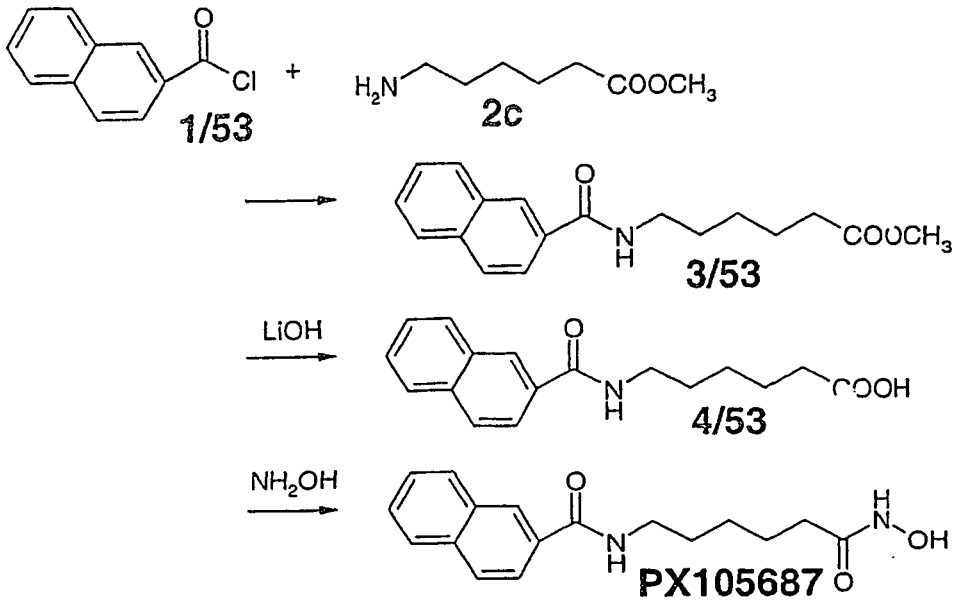
Schema 13



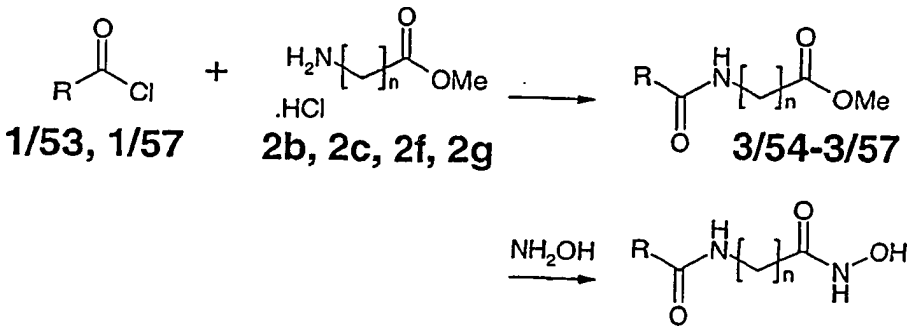
Schema 14



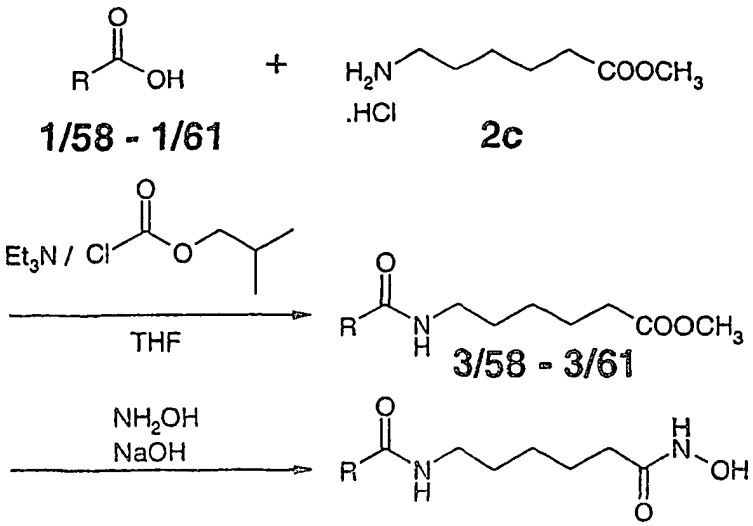
Schema 15



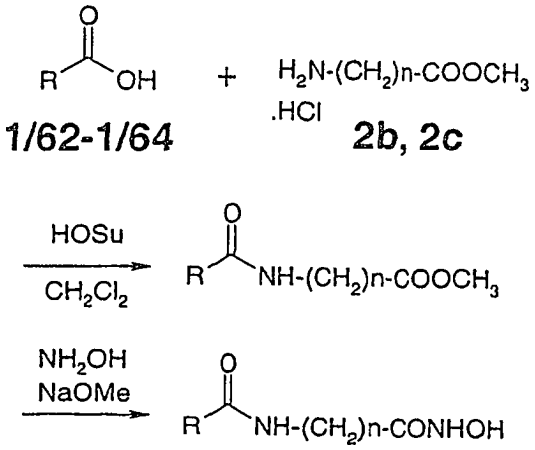
Schema 16



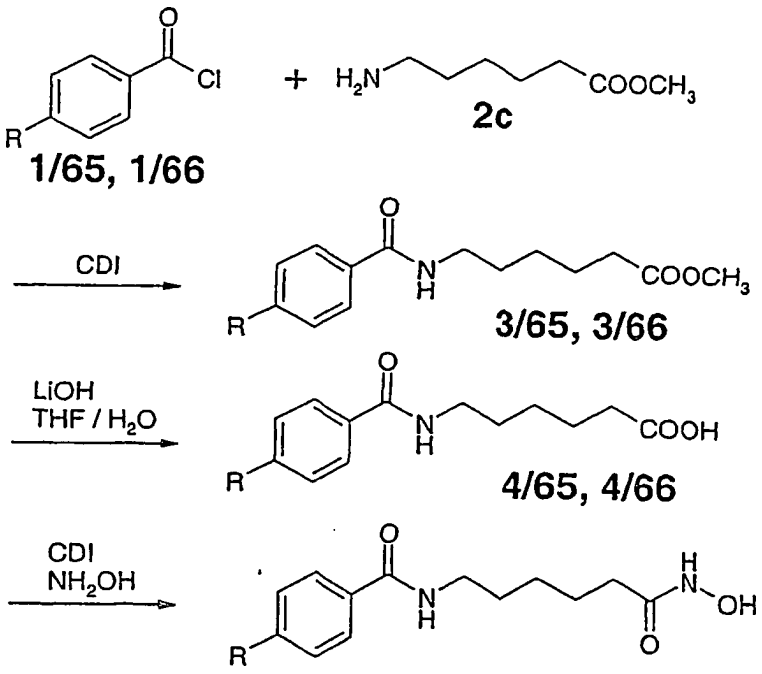
Schema 17



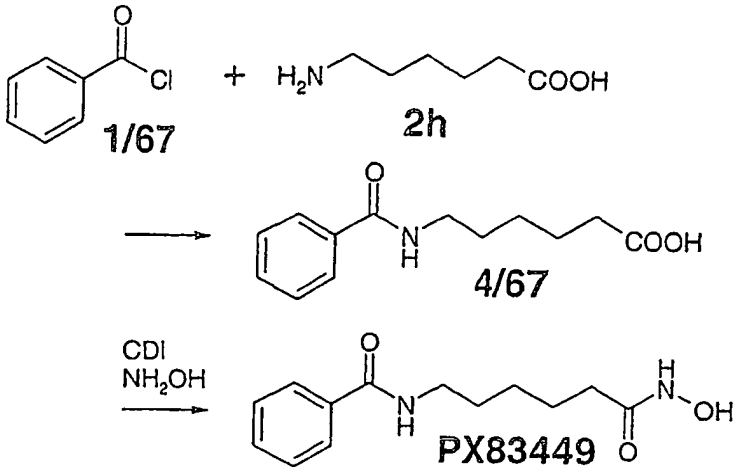
Schema 18



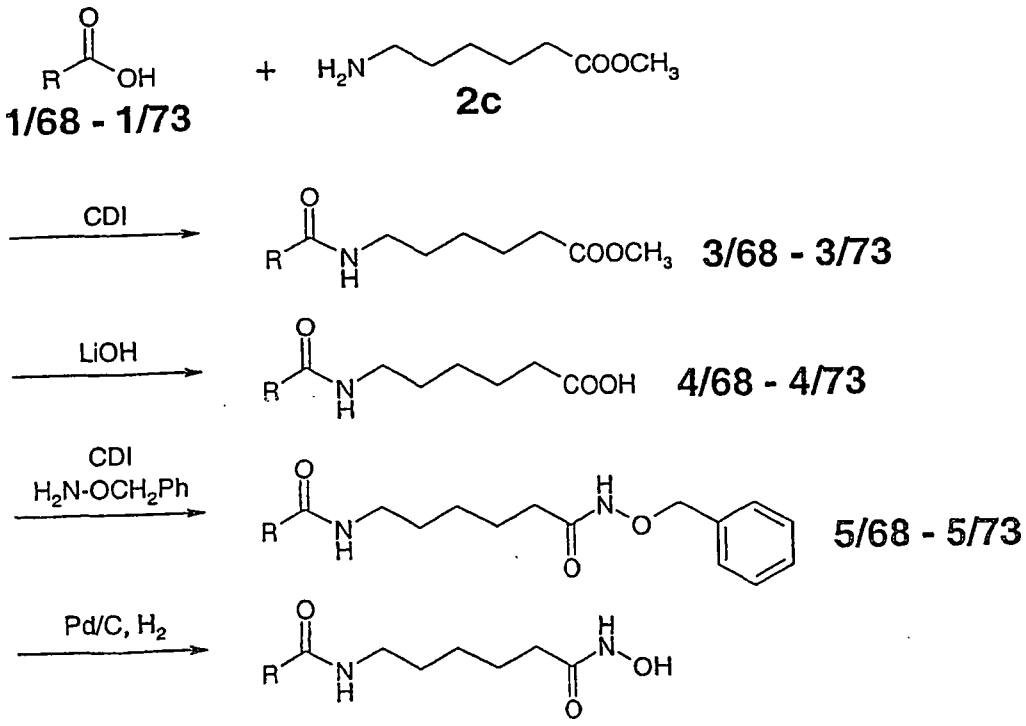
Schema 19



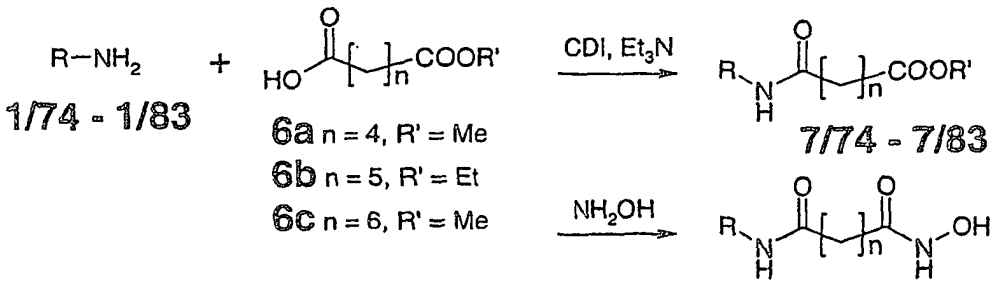
Schema 20



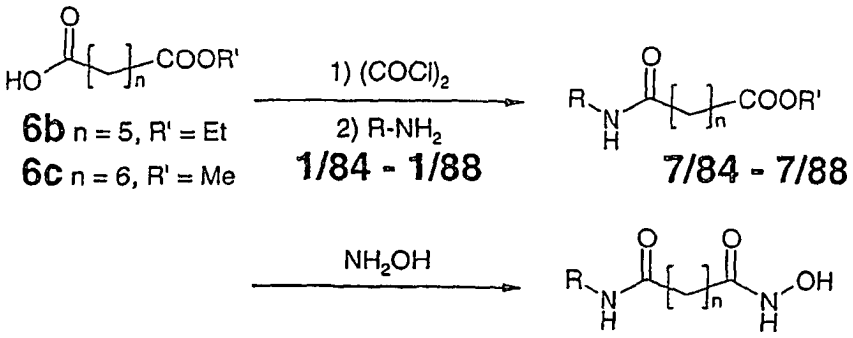
Schema 21



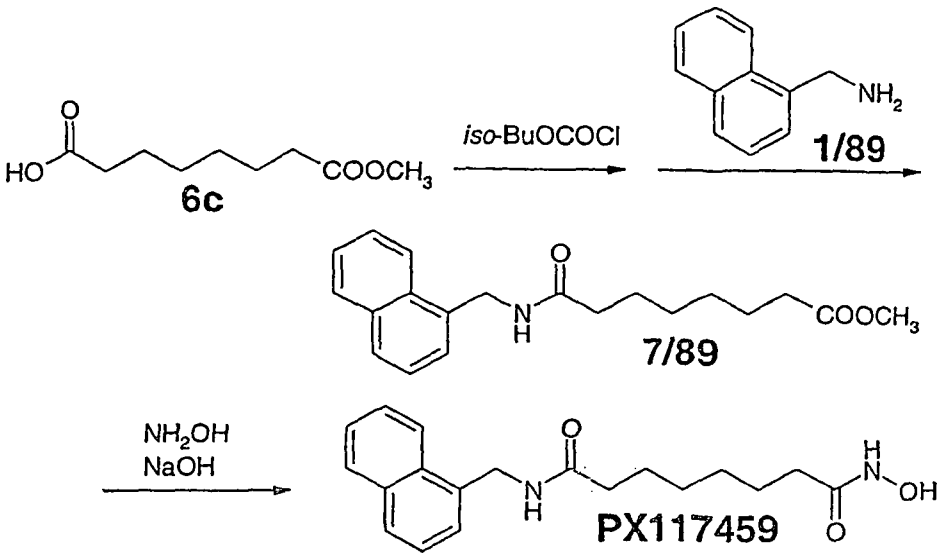
Schema 22



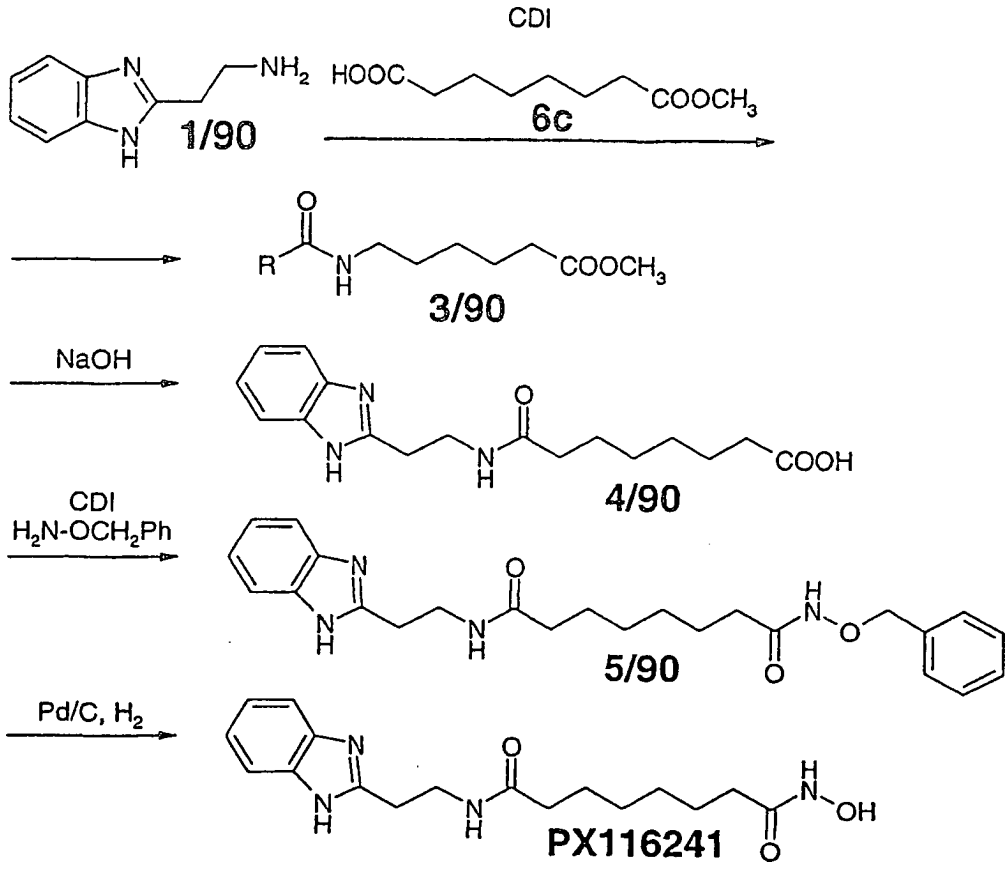
Schema 23



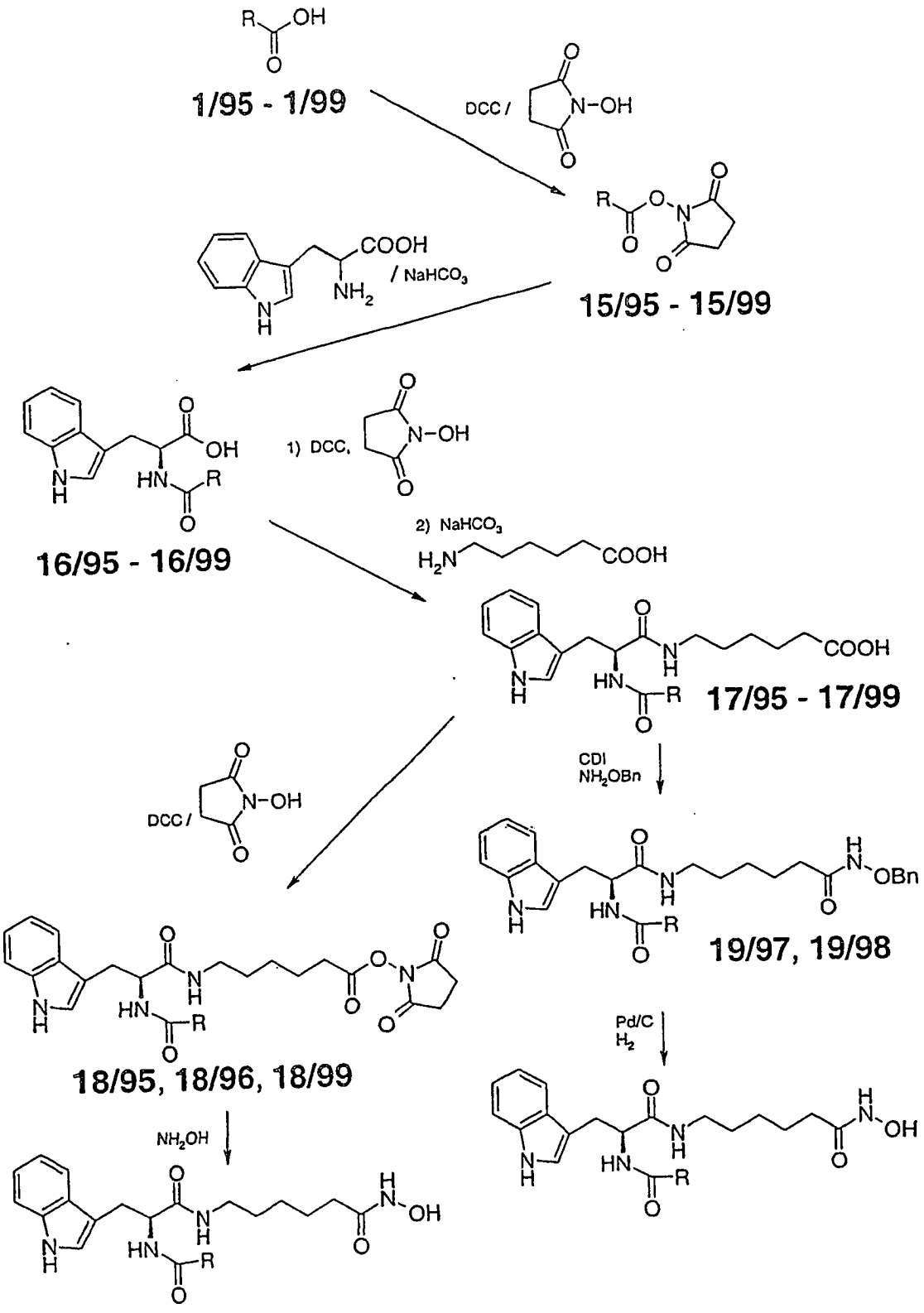
Schema 24



Schema 25



Schema X



Verwendungsmöglichkeiten

[0410] Die vorliegende Erfindung stellt Wirkstoffe, die zur Hemmung von HDAC (z.B. zur Hemmung von HDAC-Aktivität, zur Hemmung der Bildung von HDAC-Komplexen, zur Hemmung der Aktivität von HDAC-Komplexen) in der Lage sind, sowie Verfahren zur Hemmung von HDAC-Aktivität, die das Kontaktieren einer Zelle mit einer effektiven Menge eines Wirkstoffs umfassen, bereit.

[0411] Der Begriff "aktiv" (bzw. "aktive Verbindung" bzw. "Wirkstoff") bezieht sich hierin auf Verbindungen, die

zur Hemmung von HDAC-Aktivität in der Lage sind, und umfasst genauer gesagt Verbindungen mit Eigenaktivität (Arzneimittel) sowie Prodrugs solcher Verbindungen, wobei die Prodrugs selbst wenig oder keine Eigenaktivität aufweisen.

[0412] Fachleute auf dem Gebiet der Erfindung können leicht bestimmten, ob eine Kandidatenverbindung aktiv ist oder nicht, d.h. zur Hemmung von HDAC-Aktivität in der Lage ist oder nicht. Tests, die zur Beurteilung der Hemmung durch eine bestimmte Verbindung geeignet sind, sind beispielsweise in den nachstehenden Beispielen beschrieben.

[0413] Beispielsweise kann eine Probe von Zellen (z.B. von einem Tumor) in vitro gezüchtet werden und eine Kandidatenverbindung in Kontakt mit diesen Zellen gebracht werden, wonach die Wirkung der Verbindung auf diese Zellen beobachtet wird. Als Beispiel für die "Wirkung" kann der morphologische Zustand der Zellen bestimmt werden (z.B. lebend oder tot); oder die Expressionswerte von Genen, die durch HDAC geregelt werden, können bestimmt werden. Wenn die Kandidatenverbindung eine Wirkung auf die Zellen ausübt, kann diese als prognostischer oder diagnostischer Marker für die Wirksamkeit der Verbindung in Verfahren zur Behandlung eines Individuums, das Zellen des gleichen Typs trägt (z.B. den Tumor oder einen Tumor des gleichen Zelltyps), verwendet werden.

[0414] In einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung antiproliferative Mittel bereit. Der Begriff "antiproliferatives Mittel" bezieht sich hierin auf eine Verbindung, die ein proliferatives Leiden behandelt (d.h. eine Verbindung, die bei der Behandlung eines proliferativen Leidens eingesetzt werden kann).

[0415] Die Begriffe "Zellproliferation", "proliferatives Leiden", "proliferative Störung" und "proliferative Erkrankung" werden hierin austauschbar verwendet und beziehen sich auf eine ungewollte oder unkontrollierte Zellproliferation von überschüssigen oder anomalen Zellen, die unerwünscht ist, wie z.B. neoplastisches oder hyperplastisches Wachstum, egal ob in vitro oder in vivo. Beispiele für proliferative Leiden umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, prämaligne und maligne Zellproliferation, einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, maligner Neoplasmen und Tumoren, Krebs, Leukämien, Psoriasis, Knochenerkrankungen, fibroproliferative Leiden (z.B. von Bindegewebe) und Atherosklerose. Jede Zellart kann behandelt werden, einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, Lungen-, Kolon-, Brust-, Ovarial-, Prostata-, Leber-, Pankreas-, Gehirn- und Hautzellen.

[0416] Antiproliferative Verbindungen der vorliegenden Erfindung können bei der Behandlung von Krebs eingesetzt werden, sodass die vorliegende Erfindung außerdem Antikrebsmittel bereitstellt. Der Begriff "Antikrebsmittel" bezieht sich hierin auf eine Verbindung, die einen Krebs behandelt (d.h. eine Verbindung, die bei der Behandlung von Krebs zweckdienlich ist). Die Antikrebswirkung kann durch einen oder mehrere Mechanismen auftreten, einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, die Regulierung der Zellproliferation, der Hemmung von Angiogenese (Bildung neuer Blutgefäße), der Hemmung von Metastasen (Streuung eines Tumors über seinen Ausgangspunkt hinaus), der Hemmung von Invasionen (Streuung von Tumorzellen in benachbarte normale Strukturen) oder der Förderung von Apoptose (programmierter Zelltod).

[0417] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch bei der Behandlung von Leiden eingesetzt werden, die bekannterweise durch HDAC vermittelt werden oder bekannterweise durch HDAC-Inhibitoren (wie z.B. Trichostatin A) behandelt werden.

[0418] Beispiele für solche Leiden umfassen die folgenden, sind jedoch nicht auf diese eingeschränkt:
Krebs (siehe z.B. Vigushin et al. (2001)).
Psoriasis (siehe z.B. Iavarone et al. (1999)).
Fibroproliferative Leiden (z.B. Leberfibrose) (siehe z.B. Niki et al. (1999); Corneil et al. (1998)).
Proliferative Erkrankungen der glatten Muskulatur (z.B. Atherosklerose, Restenose) (siehe z.B. Kimura et al. (1994)).
Neurodegenerative Erkrankungen (z.B. Alzheimer, Parkinson, Huntington-Chorea, amyotrophische Lateralsklerose, spinozerebellare Degeneration) (siehe z.B. Kuusisto et al. (2001)).
Entzündungserkrankungen (z.B. Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis) (siehe z.B. Dangond et al. (1998); Takahashi et al. (1996)).
Angiogenese mit sich bringende Erkrankungen (z.B. Krebs, rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Retinopathia diabetica) (siehe z.B. Kim et al. (2001)).
Hämatopoetische Erkrankungen (z.B. Anämie, Sichelzellenanämie, Thalassämie) (siehe z.B. McCaffrey et al. (1997)).
Pilzinfektionen (siehe z.B. Bernstein et al. (2000); Tsuji et al. (1976)).

Parasitäre Infektionen (z.B. Malaria, Trypanosomiasis, Helminthiasis, Protozoeninfektionen) (siehe z.B. Andrews et al. (2000)).
Bakterielle Infektionen (siehe z.B. Onishi et al. (1996)).
Virusinfektionen (siehe z.B. Chang et al. (2000)).

[0419] Durch Immunmodulation behandelbare Leiden (z.B. Multiple Sklerose, Autoimmundiabetes, Lupus, atopische Dermatitis, Allergien, Asthma, Rhinitis allergica, Darmentzündungserkrankungen; und Verbesserung der Verpflanzung von Transplantaten) (siehe z.B. Dangond et al. (1998); Takahashi et al. (1996)).

[0420] Ferner stellt die Erfindung Wirkstoffe zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines menschlichen oder tierischen Körpers bereit. Solch ein Verfahren kann die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Wirkstoffs an solch einen Patienten umfassen, vorzugsweise in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

[0421] Der Begriff "Behandlung", wie er hierin im Zusammenhang mit der Behandlung eines Leidens verwendet wird, bezieht sich im Allgemeinen auf Behandlung und Therapie eines Menschen oder Tiers (z.B. bei veterinären Anwendungen), wobei eine gewünschte therapeutische Wirkung erreicht wird, wie beispielsweise die Hemmung der Progression des Leidens, und umfasst die Verringerung der Progressionsgeschwindigkeit, den Stopp des Fortschreitens, eine Linderung des Leidens sowie die Heilung des Leidens. Eine Behandlung als prophylaktische Maßnahme ist ebenfalls eingeschlossen.

[0422] Der Begriff "therapeutisch wirksame Menge" bezieht sich hierin auf die Menge eines Wirkstoffs oder Materials, einer Zusammensetzung oder Dosierungsform, die einen Wirkstoff umfasst, der wirksam ist, um einen gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen, und zwar im Einklang mit einem vernünftigen Risiko-Nutzen-Verhältnis.

[0423] Der Begriff "Behandlung" umfasst Kombinationsbehandlungen und -therapien, bei denen zwei oder mehr Behandlungen oder Therapien kombiniert werden, beispielsweise nacheinander oder gleichzeitig. Beispiele für Behandlungen und Therapien umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, Chemotherapie (Verabreichung von aktiven Wirkstoffen, einschließlich z.B. Arzneimitteln, Antikörpern (z.B. in Immuntherapien), Prodrugs (z.B. in photodynamischen Therapien, GDEPT, ADEPT usw.)); Operationen; Strahlentherapie; und Gentherapie.

[0424] Die Erfindung stellt ferner die Verwendung eines Wirkstoffs zur Herstellung eines Medikaments, beispielsweise zur Behandlung eines proliferativen Leidens, bereit, wie oben erläutert ist.

[0425] Ferner stellt die Erfindung die Verwendung eines Wirkstoffs zur Herstellung eines Medikaments, beispielsweise zur Behandlung von Leiden, die bekanntermaßen durch HDAC vermittelt werden oder bekanntermaßen durch HDAC-Inhibitoren (wie z.B. Trichostatin A) behandelt werden, bereit, wie oben erläutert ist.

[0426] Ferner stellt die Erfindung ein Verfahren zur Hemmung von HDAC in einer Zelle bereit, umfassend die Zelle mit einer effektiven Menge eines Wirkstoffs.

[0427] Wirkstoffe können, wie oben beschrieben, auch in Kombinationstherapien eingesetzt werden, d.h. zusammen mit anderen Wirkstoffen, wie z.B. zytotoxischen Wirkstoffen.

[0428] Wirkstoffe können außerdem als Teil eines In-vitro-Tests eingesetzt werden, beispielsweise um zu bestimmen, ob ein Kandidatenwirt Nutzen aus der Behandlung mit der fraglichen Verbindung ziehen wird.

[0429] Ferner können Wirkstoffe beispielsweise als Standard in einem Test verwendet werden, um andere Wirkstoffe, andere antiproliferative Mittel usw. zu identifizieren.

[0430] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können außerdem in Verfahren zur Verbesserung der Proteinproduktion durch kultivierte Zellen verwendet werden (siehe z.B. Furukawa et al. (1998)).

Verabreichungswege

[0431] Der Wirkstoff oder die pharmazeutische Zusammensetzung, welche den Wirkstoff umfasst, kann einem Individuum auf jedem beliebigen herkömmlichen Verabreichungsweg verabreicht werden, egal ob systemisch/peripher oder topisch (d.h. an der gewünschten Wirkungsstelle).

[0432] Verabreichungswege umfassen, sind jedoch nicht eingeschränkt auf, orale (z.B. durch Ingestion); bukkale; sublinguale; transdermale (einschließlich z.B. durch Pflaster usw.); transmukosal (einschließlich z.B. durch ein Pflaster usw.); intranasal (z.B. durch einen Nasenspray); okular (z.B. durch Augentropfen); pulmonal (z.B. durch eine Inhalations- oder Insufflationstherapie unter Verwendung von z.B. einem Aerosol, z.B. durch den Mund oder die Nase); rektal (z.B. durch ein Zäpfchen oder einen Einlauf); vaginal (z.B. durch ein Pessar); parenteral, beispielsweise durch eine Injektion, einschließlich subkutaner, intradermaler, intramuskulärer, intravenöser, intraarterieller, intrakardialer, intrathekaler, intraspinaler, intrakapsulärer, subkapsulärer, intraorbitaler, intraperitonealer, intratrachealer, subkutikulärer, intraartikulärer, subarachnoidaler und intrasternaler Verabreichung; die Implantation eines Depots oder Speichers, beispielsweise subkutan oder intramuskulär.

Das Individuum

[0433] Das Individuum kann ein Prokaryot (z.B. ein Bakterium) oder ein Eukaryot (z.B. ein Protoctist, ein Fungus, eine Pflanze, ein Tier) sein.

[0434] Das Individuum kann auch zu den Protoctisten, Algen oder Protozoen gehören.

[0435] Ferner kann das Individuum eine Pflanze, eine Angiosperme, eine Dikolyte, eine Monokolyte, eine Gymnosperme, eine Konifere, ein Ginkgo, ein Palmfarn, ein Farn, ein Schachtelhalm, Bärlappgewächs, ein Leberblümchen oder ein Moos sein.

[0436] Das Individuum kann auch ein Tier sein.

[0437] Das Individuum kann zu den Chordaten, den Wirbellosen, den Echinodermen (z.B. Seestern, Seeigel, Schlangenstern), den Arthropoden, den Anneliden (Ringelwürmern) (z.B. Regenwurm, Wattwurm, Blutegel), den Mollusken (Cephalopoden (z.B. Tintenfisch, Krake), den Pelecypoden (z.B. Auster, Miesmuschel, Venusmuschel), den Gastropoden (z.B. Schnecken, Nacktschnecken)), den Nematoden (Fadenwurm), den Plathelminthes (Plattwürmern) (z.B. Planarie, Saugwurm, Bandwurm), den Cnidaria (z.B. Qualle, Seeanämone, Korallen) oder den Porifera (z.B. Schwämme) gehören.

[0438] Das Individuum kann ein Arthropode, ein Insekt (z.B. Käfer, Schmetterlinge, Motten), ein Chilopode (Hundertfüßer), ein Diplopode (Tausendfüßer), ein Krebstier (z.B. Garnelen, Krabben, Hummer) oder ein Arachnidium (z.B. Spinnen, Skorpione, Milben) sein.

[0439] Das Individuum kann ein Chordat, ein Wirbeltier, ein Säugetier, ein Vogel, ein Reptil (z.B. Schlangen, Eidechsen, Krokodile), eine Amphibie (z.B. Frösche, Kröten), ein Knochenfisch (z.B. Lachs, Scholle, Aal, Lungenfische), ein Knorpelfisch (z.B. Haie, Rochen) oder ein Kieferloser (z.B. Neunaugen, Inger) sein.

[0440] Das Individuum kann zu den Säugetieren, den Plazentatieren, den Marsupialia (z.B. Känguru, Wombat), den Monotremen (z.B. Schnabeltier), den Nagern (z.B. Meerschweinchen, Hamster, Ratte, Maus), den Muridae (z.B. Hausmaus), den Lagomorpha (z.B. Kaninchen), den Aves (z.B. Vogel), den Canidae (z.B. Haushund), den Felidae (z.B. Hauskatze), den Equidae (z.B. Hauspferd), den Suidae (z.B. Hausschwein), den Ovinae (z.B. Hausschaf), den Bovinae (z.B. Hausrind), den Primaten, den Simiae (z.B. Affe oder Menschenaffe), den Affen (Krallenaffe, Pavian), den Menschenaffen (z.B. Gorilla, Schimpanse, Orang-Utan, Gibbon) oder den Menschen gehören.

[0441] Ferner kann das Individuum in einer beliebigen Entwicklungsform vorliegen, beispielsweise als Spore, Samen, Ei, Larve, Puppe oder Fötus.

[0442] In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Individuum ein Mensch.

Formulierungen

[0443] Obwohl es möglich ist, den Wirkstoff alleine zu verabreichen, ist der doch vorzugsweise als pharmazeutische Zusammensetzung (z.B. als Formulierung) vorhanden, die zumindest einen Wirkstoff, wie er oben definiert ist, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Träger, Exzipienten, Puffern, Adjuvantien, Stabilisatoren oder anderen Materialien, die Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung bekannt sind, und gegebenenfalls anderen therapeutischen Wirkstoffen um fasst.

[0444] Somit stellt die vorliegende Erfindung außerdem pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, wie

sie oben definiert sind, sowie Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die das Vermischen zumindest eines Wirkstoffs, wie er oben definiert ist, mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Träger, Exzipienten, Puffer, Adjuvantien, Stabilisatoren oder anderen Materialien, wie sie hierin beschrieben sind, umfassen.

[0445] Der Begriff "pharmazeutisch annehmbar" bezieht sich hierin auf Verbindungen, Materialien, Zusammensetzungen und/oder Dosierungsformen, die im Rahmen vernünftiger medizinischer Beurteilung zur Verwendung in Kontakt mit den Geweben eines Individuums (z.B. eines Menschen) geeignet sind, ohne übermäßige Toxizität, Irritation, allergische Reaktionen oder andere Probleme oder Komplikationen auszulösen, und ein vernünftiges Risiko-Nutzen-Verhältnis mit sich bringen. Jeder Träger, Exzipient usw. muss auch in dem Sinne "annehmbar" sein, dass er mit den anderen Bestandteilen der Formulierung kompatibel ist.

[0446] Die Formulierungen werden am besten in Einheitsdosierungsform bereitgestellt und können durch beliebige auf dem Gebiet der Pharmazie bekannte Verfahren hergestellt werden. Solche Verfahren umfassen den Schritt des Vereinigens des Wirkstoffs mit dem Träger, der einen oder mehrere Zusatzbestandteile darstellt. Im Allgemeinen werden die Formulierungen hergestellt, indem der Wirkstoff gleichförmig und innig mit flüssigen oder feinverteilten festen Trägern oder beiden vermischt wird und das Produkt dann, falls erforderlich, geformt wird.

[0447] Formulierungen können in Form von Flüssigkeiten, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Tabletten, Pastillen, Granula, Pulvern, Gelatinekapseln, Stärkekapseln, Pillen, Ampullen, Zäpfchen, Pessaren, Salben, Gelen, Pasten, Cremen, Sprays, Schäumen, Lotionen, Ölen, Boli, Latwergen oder Aerosolen vorliegen.

[0448] Formulierungen, die zur oralen Verabreichung (z.B. durch Ingestion) geeignet sind, können als diskrete Einheiten, wie z.B. Gelatine- oder Stärkekapseln oder Tabletten, dargereicht werden, die jeweils eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs enthalten; als Pulver oder Granula; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nichtwässrigen Flüssigkeit; oder als flüssige Öl-in-Wasser-Emulsion oder flüssige Wasser-in-Öl-Emulsion; als Bolus; als Latwerge; oder als Paste.

[0449] Eine Tablette kann durch Pressen oder Formen hergestellt werden, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Hilfsbestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Pressen des Wirkstoffs in fließfähiger Form, wie z.B. Pulver oder Granulat, der gegebenenfalls mit einem Bindemittel (z.B. Povidon, Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose), Gleitmittel, inerten Verdünnungsmittel, Konservierungsmittel, Abbaumittel (z.B. Natriumstärkeglykolat, vernetztes Povidon, vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose), oberflächenaktiven Mittel oder Dispergiermittel vermischt ist, in einem geeigneten Gerät hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen eines Gemischs aus der pulverförmigen Verbindung, die mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchtet wurde, in einem geeigneten Gerät hergestellt werden. Die Tabletten können gegebenenfalls beschichtet oder eingeritzt werden und so formuliert werden, dass eine langsame oder kontrollierte Freigabe des Wirkstoffs darin bereitgestellt wird, beispielsweise unter Verwendung von Hydroxypropylmethylcellulose in unterschiedlichen Anteilen, um das gewünschte Freisetzungsprofil zu erreichen. Tabletten können gegebenenfalls mit einer darmlöslichen Beschichtung ausgestattet werden, um eine Freisetzung in Teilen des Darms und nicht im Magen bereitzustellen.

[0450] Formulierungen, die zur topischen Verabreichung geeignet sind (z.B. transdermal, intranasal, okular, bukkal und sublingual), können als Salbe, Creme, Suspension, Lotion, Pulver, Lösung, Paste, Gel, Spray, Aerosol oder Öl formuliert werden. Alternativ dazu kann eine Formulierung ein Pflaster oder einen Verband umfassen, wie z.B. eine Bandage oder ein Heftpflaster, die mit Wirkstoffen imprägniert sind und gegebenenfalls einen oder mehrere Exzipienten oder Verdünner umfassen.

[0451] Formulierungen, die zur topischen Verabreichung im Mund geeignet sind, umfassen Pastillen, welche den Wirkstoff in einer Basis mit Geschmack umfassen, üblicherweise Saccharose und Akaziengummi oder Tragant; Pastillen, die den Wirkstoff in einer inerten Basis wie z.B. Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Akaziengummi umfassen; und Mundwasser, die den Wirkstoff in einem geeigneten flüssigen Träger umfassen.

[0452] Formulierungen, die zur topischen Verabreichung im Auge geeignet sind, umfassen auch Augentropfen, worin der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere in einem wässrigen Lösungsmittel für den Wirkstoff, gelöst oder suspendiert ist.

[0453] Formulierungen, die zur nasalen Verabreichung geeignet sind, worin der Träger ein Feststoff ist, umfassen ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße von beispielsweise im Bereich von etwa 20 bis etwa 500 µm,

das verabreicht wird, indem das Pulver geschnupft wird, d.h. durch rasche Inhalation durch die Nasenpassage aus einem Pulverbehälter, der nahe zur Nase gehalten wird. Geeignete Formulierungen, worin der Träger eine Flüssigkeit zur Verabreichung wie z.B. als Nasenspray, Nasentropfen ist oder zur Aerosol-Verabreichung durch Vernebler, umfassen wässrige oder ölige Lösungen des Wirkstoffs.

[0454] Formulierungen, die zur topischen Verabreichung über die Haut geeignet sind, umfassen Salben, Cremen und Emulsionen. Wenn er in einer Salbe formuliert wird, kann der Wirkstoff gegebenenfalls mit einer paraffinischen oder wassermischbaren Salbenbasis eingesetzt werden. Alternativ dazu können die Wirkstoffe auch in einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis formuliert werden. Falls gewünscht kann die wässrige Phase der Cremebasis beispielsweise zumindest etwa 30 Gew.-% eines mehrwertigen Alkohols, d.h. eines Alkohols mit zwei oder mehr Hydroxylgruppen, wie z.B. Propylenglykol, Butan-1,3-diol, Mannit, Sorbit, Glycerin und Polyethylenglykol oder Gemische daraus, enthalten. Die topischen Formulierungen enthalten am besten eine Verbindung, welche die Absorption oder Penetration des Wirkstoffs durch die Haut oder andere betroffene Stellen fördert. Beispiele für solche Verstärker von Hautpenetration umfassen Dimethylsulfoxid und verwandte Analoga.

[0455] Bei Formulierung als topische Emulsion kann die ölige Phase gegebenenfalls lediglich ein Emulgiermittel (auch Emulgator genannt) umfassen oder ein Gemisch aus zumindest einem Emulgator mit einem Fett oder einem Öl oder sowohl einem Fett als auch einem Öl umfassen. Vorzugsweise ist ein hydrophiler Emulgator zusammen mit einem lipophilen Emulgator enthalten, der als Stabilisator dient. Außerdem sind vorzugsweise sowohl ein Öl als auch ein Fett enthalten. Zusammen ergeben der/die Emulgator(en) mit oder ohne Stabilisator(en) das so genannte Emulsionswachs, und das Wachs ergibt zusammen mit dem Öl und/oder Fett die so genannte Emulsionssalbenbasis, welche die ölige Dispersionsphase der Cremeformulierungen bildet.

[0456] Geeignete Emulgatoren und Emulsionsstabilisatoren umfassen Tween 60, Span 80, Cetostearylalkohol, Myristylalkohol, Glycerinmonostearat und Natriumlaurylsulfat. Die Wahl der geeigneten Öle oder Fette für die Formulierung basiert darauf, dass die gewünschten kosmetischen Eigenschaften erhalten werden, da die Löslichkeit des Wirkstoffs in den meisten Ölen, die für pharmazeutische Emulsionsformulierungen geeignet sind, sehr gering sein kann. Somit sollte die Creme vorzugsweise ein nichtfettendes, nichtfärbendes und abwaschbares Produkt mit geeigneter Konsistenz sein, damit es aus Tuben oder anderen Behältern nicht ausläuft. Unverzweigte oder verzweigte, ein- oder zweibasige Alkylester, wie z.B. Diisoadipat, Isocetylstearat, Propylenglykoldiester von Kokosnussfettsäuren, Isopropylmyristat, Decyloleat, Isopropylpalmitat, Butylstearat, 2-Ethylhexylpalmitat oder eine Mischung aus verzweigten Estern, bekannt als Crodamol CAP, können verwendet werden, wobei die letzten drei bevorzugte Ester sind. Diese können alleine oder, je nach den gewünschten Eigenschaften, in Kombinationen eingesetzt werden. Alternativ dazu können Lipide mit hohen Schmelzpunkt, wie z.B. Petrolatum und/oder Paraffinöl oder andere Mineralöle, verwendet werden.

[0457] Formulierungen, die zur rektalen Verabreichung geeignet sind, können als Zäpfchen mit einer geeigneten Basis bereitgestellt werden, die z.B. Kakaobutter oder ein Salicylat umfasst.

[0458] Formulierungen, die zur vaginalen Verabreichung geeignet sind, können als Pessare, Tampons, Cremen, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen bereitgestellt werden, die neben dem Wirkstoff auch geeignete Träger umfassen, wie sie auf dem Gebiet der Erfindung bekannt sind.

[0459] Formulierungen, die zur parenteralen Verabreichung geeignet sind (z.B. durch Injektion, einschließlich kutaner, subkutaner, intramuskulärer, intravenöser und intradermaler Injektion), umfassen wässrige und nichtwässrige isotonische, pyrogenfreie, sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Bakteriostatika und Gelöststoffe enthalten können, welche die Formulierung isotonisch mit dem Blut des gewünschten Rezipienten machen; und wässrige und nichtwässrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdickungsmittel enthalten können, sowie Liposomen und andere Mikropartikelsysteme, die dafür bestimmt sind, die Verbindung auf Blutkomponenten oder ein oder mehrere Organe auszurichten. Beispiele für geeignete isotonische Vehikel zur Verwendung in solchen Formulierungen umfassen Natriumchlorid zur Injektion, Ringer-Lösung oder Ringer-Laktat-Lösung. Typischerweise beträgt die Konzentration des Wirkstoffs in der Lösung etwa 1 ng/ml bis etwa 10 µg/ml, beispielsweise von etwa 10 ng/ml bis etwa 1 µg/ml. Die Formulierungen können in versiegelten Einzeldosis- oder Mehrfachdosen-Behältern, z.B. Ampullen und Phiolen, bereitgestellt werden und können in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, sodass nur mehr der sterile flüssige Träger, z.B. Wasser für Injektionszwecke, direkt vor der Verwendung zugesetzt werden muss. Zu bestimmten Zeitpunkten zubereitete Injektionslösungen und Suspensionslösungen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden. Formulierungen können in Form von Liposomen oder anderen Mikropartikelsystemen vorliegen, die darauf ausgerichtet sind, den Wirk-

stoff auf Blutkomponenten oder ein oder mehrere Organe auszurichten.

Dosierung

[0460] Natürlich können geeignete Dosierungen des Wirkstoffs und von Zusammensetzungen, welche die Wirkstoffe umfassen, von Patient zu Patient variieren. Die Bestimmung der optimalen Dosierung umfasst im Allgemeinen das Abwägen des therapeutischen Nutzens gegen Risiken oder schädliche Nebenwirkungen der Behandlungen der vorliegenden Erfindung. Die gewählte Dosierung hängt von verschiedenen Faktoren ab, einschließlich, nicht jedoch eingeschränkt auf, der Aktivität der jeweiligen Verbindung, des Verabreichungswegs, der Verabreichungszeit, der Exkretionsgeschwindigkeit der Verbindung, der Behandlungsdauer, anderer Arzneimittel, Verbindungen und/oder Materialien, die in Kombination damit eingesetzt werden, des Alters, des Geschlechts, des Gewichts, der Verfassung, des allgemeinen Gesundheitszustands und der Krankengeschichte des Patienten. Schlussendlich unterliegen die Menge der Verbindung und der Verabreichungsweg dem Ermessen des Arztes, obwohl die Dosierung im Allgemeinen so gewählt wird, dass am Wirkungsort lokale Konzentrationen erreicht werden, welche die gewünschte Wirkung bereitstellen.

[0461] Eine Verabreichung in vivo kann in einer Dosis, kontinuierlich oder periodisch während der Dauer einer Behandlung durchgeführt werden. Verfahren zur Bestimmung des wirksamsten Verabreichungsmittels und der wirksamsten Dosis sind Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung allgemein bekannt und variieren je nach Formulierung, die für eine Therapie verwendet wird, dem Zweck der Therapie, der Zielzelle, die behandelt wird, und dem behandelten Individuum. Eine Verabreichung kann einmalig oder mehrmalig erfolgen, wobei die Dosierung oder das Dosierungsmuster vom behandelnden Arzt bestimmt wird.

[0462] Im Allgemeinen liegt eine geeignete Dosis des Wirkstoffs im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 250 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten pro Tag. Wenn der Wirkstoff ein Salz, Ester, Prodrug oder dergleichen ist, wird die verabreichte Menge auf Basis der Ausgangsverbindung berechnet und das tatsächlich eingesetzte Gewicht proportional erhöht.

Sets

[0463] Ein Aspekt der Erfindung betrifft ein Set, das (a) den Wirkstoff, vorzugsweise in einem geeigneten Behälter und/oder mit geeigneter Verpackung bereitgestellt; und (b) Anleitungen zur Verwendung, beispielsweise schriftliche Anleitungen, wie der Wirkstoff zu verabreichen ist, umfasst.

[0464] Die schriftlichen Anleitungen können auch eine Liste von Indikationen umfassen, für welche der Wirkstoff eine geeignete Behandlung darstellt.

BEISPIELE

[0465] Nachstehend sind Beispiele angeführt, die lediglich der Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung dienen und nicht als Einschränkung des Schutzumfangs der Erfindung, wie sie hierin beschrieben ist, zu verstehen sind.

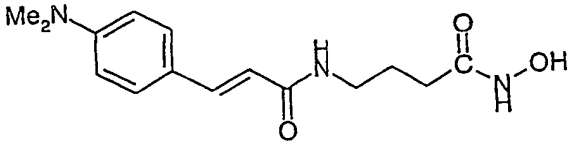
Allgemeines

[0466] ^{1}H-NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur mit einem Spektrometer WH-90/DS oder Mercury 200 (Varian) aufgezeichnet. Die HPLC-Messungen wurden auf einem Gilson Model 302 durchgeführt, das mit einem Spektralphotometer ausgestattet war. Elementaranalysen wurden mit einem Carlo Erba EA 1108 durchgeführt. Schmelzpunkte wurde auf einem Mikro-Schmelzpunktapparat "Boëtius" oder "Fischer" gemessen und sind unkorrigiert. Silicagel, 0,035-0,070 mm (Acros), wurde für die Säulenchromatographie verwendet. Alle Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung für Routineverfahren gereinigt. Um Reaktionsprodukte zu isolieren, wurden die Lösungsmittel durch Abdampfen mit einem Vakuumrotationsverdampfer entfernt, wobei die Wasserbadtemperatur 40 °C nicht überstieg.

[0467] Einige Reagenzien wurden von Sigma-Aldrich (The Old Brickyard, New Road, Gillingham, Dorset, GB), Acros Organics (Janssens Pharmaceuticalaan 3A, 2440 Geel, Belgien), Lancaster Synthesis Ltd. (Eastgate, White Lund, Morecambe, Lancashire, LA3 3DY, GB) und Maybridge plc (Trevillett, Tingagel, Cornwall, PL34 0 HW, GB) bezogen.

Beispiel 1

4-(3-(4-Dimethylaminophenyl)acryloylamino)-N-hydroxybutyramid (PX083447)



[0468] ArgoGelJ-OH-Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde in ein Reaktionsgefäß gegeben und durch den Zusatz von Dichlormethan (2,5 ml) gequollen. Eine Lösung von N-tert-Butoxycarbonylaminobuttersäure (249 mg, 1,225 mmol), N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIC) (192 µl, 1,225 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) (3 mg, 0,0245 mmol) in Dichlormethan (2,5 ml) wurde zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde bei Raumtemperatur vier Stunden lang gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit 1-Methylpyrrolidin (5 ml) und abwechselnd mit Methanol (4 × 5 ml) und Dichlormethan (5 × 5 ml) gewaschen. Das Harz wurde getrocknet, und eine Probe wurde durch IR-Spektroskopie (IR (Harz/cm^{-1}) 1714 (Urethan) und 1736 (Ester)) analysiert.

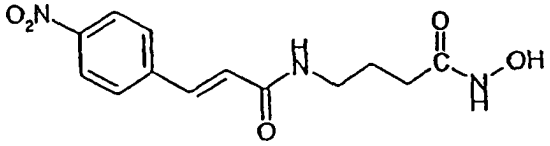
[0469] Das im ersten Schritt erhaltene Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Trifluoressigsäure/Triethylsilan (70:25:5, Vol./Vol.). (5 ml) bei Umgebungstemperatur dreißig Minuten lang behandelt. Dann wurde das Harz filtriert und mit 1-Methylpyrrolidin (5 ml) und abwechselnd mit Methanol (4 × 5 ml) und Dichlormethan (4 × 5 ml) gewaschen. Das Harz wurde getrocknet, und eine Probe wurde durch IR-Spektroskopie (IR (Harz/cm^{-1}) 1733 (Ester)) analysiert.

[0470] Das im zweiten Schritt erhaltene Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde in ein Reaktionsgefäß gegeben und durch den Zusatz von 1-Methylpyrrolidin (2 ml) gequollen. Eine Lösung von 4-Dimethylaminozimtsäure (187 mg, 0,98 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) (66 mg, 0,49 mmol), 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-teramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU) (315 mg, 0,98 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (DIPEA) (0,38 ml, 2,205 mmol) in 1-Methylpyrrolidin (2 ml) wurde zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde bei Umgebungstemperatur sechzehn Stunden lang gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit 1-Methylpyrrolidin (5 ml) und abwechselnd mit Methanol (4 × 5 ml) und Dichlormethan (4 × 5 ml) gewaschen.

[0471] Das im dritten Schritt erhaltene Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde in ein Reaktionsgefäß gegeben und durch den Zusatz von Dioxan (4 ml) gequollen. Eine 50-Gew.-%-Lösung von Hydroxylamin in Wasser (0,4 ml, 6,125 mmol) wurde zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde bei Umgebungstemperatur achtundvierzig Stunden lang gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit einem Gemisch aus Dioxan und Wasser (1:1) (5 ml) gewaschen. Die Filtrate wurden vereinigt, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch präparative HPLC unter Verwendung einer Hypersil7-Elite-C_{18}-Säule (5 µm, 150 × 21,2 mm) gereinigt, die über 10 Minuten mit einem Gradienten von 5 % ACN/95 % H_2O + 0,2 % TFA auf 95 % ACN/5 % H_2O + 0,2 % TFA eluiert wurde. Die Durchflussgeschwindigkeit betrug 25 $mlmin^{-1}$, und der Detektor war auf 254 nm eingestellt. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden unter reduziertem Druck eingeengt, und der resultierende Rückstand wurde aus einem Gemisch von Dioxan und Wasser gefriergetrocknet, um das gewünschte Produkt als gelbes Öl zu erhalten (7,8 mg, 12 %), t_R 1,34 (254 nm, 1,5 $mlmin^{-1}$, 10 % ACN/90 % H_2O + 0,2 % TFA), m/z [ES] 314 $[M + Na]^+$.

Beispiel 3

N-Hydroxy-4-(3-4-(nitrophenyl)acryloylamino)butyramid (PX083803)



[0472] ArgoGelJ-OH-Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde in ein Reaktionsgefäß gegeben und durch den Zusatz von Dichlormethan (2,5 ml) gequollen. Eine Lösung von N-tert-Butoxycarbonylaminobuttersäure (249 mg, 1,225 mmol), N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIC) (192 µl, 1,225 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) (3 mg, 0,0245 mmol) in Dichlormethan (2,5 ml) wurde zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde bei Umgebungstemperatur vier Stunden lang gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit 1-Methylpyrrolidin (5 ml) und abwechselnd mit Methanol (4 × 5 ml) und Dichlormethan (5 × 5 ml) gewaschen. Das Harz wurde getrocknet,

und eine Probe wurde durch IR-Spektroskopie (IR (Harz/cm^{-1}) 1714 (Urethan) und 1736 (Ester)) analysiert.

[0473] Das im ersten Schritt erhaltene Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Trifluoressigsäure/Triethylsilan (70:25:5, Vol./Vol.) (5 ml) bei Umgebungstemperatur dreißig Minuten lang behandelt. Dann wurde das Harz filtriert und mit 1-Methylpyrrolidin (5 ml) und abwechselnd mit Methanol (4 × 5 ml) und Dichlormethan (4 × 5 ml) gewaschen. Das Harz wurde getrocknet, und eine Probe wurde durch IR-Spektroskopie (IR (Harz/cm^{-1}) 1733 (Ester)) analysiert.

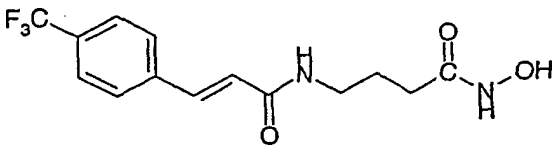
[0474] Das im zweiten Schritt erhaltene Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde in ein Reaktionsgefäß gegeben und durch den Zusatz von 1-Methylpyrrolidin (2 ml) gequollen. Eine Lösung von 4-Nitrozimtsäure (189 mg, 0,98 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) (66 mg, 0,49 mmol), 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-teramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU) (315 mg, 0,98 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (DIPEA) (0,38 ml, 2,205 mmol) in 1-Methylpyrrolidin (2 ml) wurde zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde bei Umgebungstemperatur sechzehn Stunden lang gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit 1-Methylpyrrolidin (5 ml) und abwechselnd mit Methanol (4 × 5 ml) und Dichlormethan (4 × 5 ml) gewaschen.

[0475] Das im dritten Schritt erhaltene Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde in ein Reaktionsgefäß gegeben und durch den Zusatz von Dioxan (4 ml) gequollen. Eine 50-Gew.-%-Lösung von Hydroxylamin in Wasser (0,4 ml, 6,125 mmol) wurde zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde bei Umgebungstemperatur achtundvierzig Stunden lang gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit einem Gemisch aus Dioxan und Wasser (1:1) (5 ml) gewaschen. Die Filtrate wurden vereinigt, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt.

[0476] Das erhaltene Rohprodukt wurde durch präparative HPLC unter Verwendung einer Hypersil7-Elite-C_{18}-Säule (5 µm, 150 × 21,2 mm) gereinigt, die über 10 Minuten mit einem Gradienten von 5 % ACN/95 % H_2O + 0,2 % TFA auf 95 % ACN/5 % H_2O + 0,2 % TFA eluiert wurde. Die Durchflussgeschwindigkeit betrug 25 $mlmin^{-1}$, und der Detektor war auf 254 nm eingestellt. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden unter reduziertem Druck eingeengt, und der resultierende Rückstand wurde aus einem Gemisch von Dioxan und Wasser gefriergetrocknet, um das gewünschte Produkt als gelbes Öl zu erhalten (24,1 mg, 34 %), t_R 4,55 (254 nm, 1,5 $mlmin^{-1}$, 25 % ACN/75 % H_2O + 0,2 % TFA), m/z [ES] 294 $[M + H]^+$.

Beispiel 4

N-Hydroxy-4-(3-4-(trifluormethylphenyl)acryloylamino)butyramid (PX083804)



[0477] ArgoGelJ-OH-Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde in ein Reaktionsgefäß gegeben und durch den Zusatz von Dichlormethan (2,5 ml) gequollen. Eine Lösung von N-tert-Butoxycarbonylaminobuttersäure (249 mg, 1,225 mmol), N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIC) (192 µl, 1,225 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) (3 mg, 0,0245 mmol) in Dichlormethan (2,5 ml) wurde zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde bei Umgebungstemperatur vier Stunden lang gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit 1-Methylpyrrolidin (5 ml) und abwechselnd mit Methanol (4 × 5 ml) und Dichlormethan (5 × 5 ml) gewaschen. Das Harz wurde getrocknet, und eine Probe wurde durch IR-Spektroskopie (IR (Harz/cm^{-1}) 1714 (Urethan) und 1736 (Ester)) analysiert.

[0478] Das im ersten Schritt erhaltene Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Trifluoressigsäure/Triethylsilan (70:25:5, Vol./Vol.) (5 ml) bei Umgebungstemperatur dreißig Minuten lang behandelt. Dann wurde das Harz filtriert und mit 1-Methylpyrrolidin (5 ml) und abwechselnd mit Methanol (4 × 5 ml) und Dichlormethan (4 × 5 ml) gewaschen. Das Harz wurde getrocknet, und eine Probe wurde durch IR-Spektroskopie (IR (Harz/cm^{-1}) 1733 (Ester)) analysiert.

[0479] Das im zweiten Schritt erhaltene Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde in ein Reaktionsgefäß gegeben und durch den Zusatz von 1-Methylpyrrolidin (2 ml) gequollen. Eine Lösung von 4-Trifluormethylzimtsäure (212 mg, 0,98 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) (66 mg, 0,49 mmol), 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-teramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU) (315 mg, 0,98 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (DIPEA) (0,38 ml, 2,205 mmol) in 1-Methylpyrrolidin (2 ml) wurde zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde bei Umgebungstemperatur sechzehn Stunden lang gerührt.

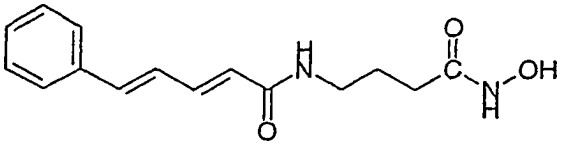
[0480] Das Harz wurde filtriert und mit 1-Methylpyrrolidin (5 ml) und abwechselnd mit Methanol (4 × 5 ml) und Dichlormethan (4 × 5 ml) gewaschen.

[0481] Das im dritten Schritt erhaltene Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde in ein Reaktionsgefäß gegeben und durch den Zusatz von Dioxan (4 ml) gequollen. Eine 50-Gew.-%-Lösung von Hydroxylamin in Wasser (0,4 ml, 6,125 mmol) wurde zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde bei Umgebungstemperatur achtundvierzig Stunden lang gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit einem Gemisch aus Dioxan und Wasser (1:1) (5 ml) gewaschen. Die Filtrate wurden vereinigt, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt.

[0482] Das erhaltene Rohprodukt wurde durch präparative HPLC unter Verwendung einer Hypersil7-Elite-C_{18}-Säule (5 µm, 150 × 21,2 mm) gereinigt, die über 10 Minuten mit einem Gradienten von 5 % ACN/95 % H_2O + 0,2 % TFA auf 95 % ACN/5 % H_2O + 0,2 % TFA eluiert wurde. Die Durchflussgeschwindigkeit betrug 25 $mlmin^{-1}$, und der Detektor war auf 254 nm eingestellt. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden unter reduziertem Druck eingeengt, und der resultierende Rückstand wurde aus einem Gemisch von Dioxan und Wasser gefriergetrocknet, um das gewünschte Produkt als gelbes Öl zu erhalten (20,8 mg, 27 %), t_R 4,4 (254 nm, 1,5 $mlmin^{-1}$, 30 % ACN/70 % H_2O + 0,2 % TFA), m/z [ES] 317 $[M + H]^+$.

Beispiel 7

5-Phenylpenta-2,4-diensäure-(2-hydroxycarbamoylpropyl)amid (PX083808)



[0483] ArgoGelJ-OH-Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde in ein Reaktionsgefäß gegeben und durch den Zusatz von Dichlormethan (2,5 ml) gequollen. Eine Lösung von N-tert-Butoxycarbonylaminobuttersäure (249 mg, 1,225 mmol), N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIC) (192 µl, 1,225 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) (3 mg, 0,0245 mmol) in Dichlormethan (2,5 ml) wurde zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde bei Umgebungstemperatur vier Stunden lang gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit 1-Methylpyrrolidin (5 ml) und abwechselnd mit Methanol (4 × 5 ml) und Dichlormethan (5 × 5 ml) gewaschen. Das Harz wurde getrocknet, und eine Probe wurde durch IR-Spektroskopie (IR (Harz/cm^{-1}) 1714 (Urethan) und 1736 (Ester)) analysiert.

[0484] Das im ersten Schritt erhaltene Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Trifluoressigsäure/Triethylsilan (70:25:5, Vol./Vol.) (5 ml) bei Umgebungstemperatur dreißig Minuten lang behandelt. Dann wurde das Harz filtriert und mit 1-Methylpyrrolidin (5 ml) und abwechselnd mit Methanol (4 × 5 ml) und Dichlormethan (4 × 5 ml) gewaschen. Das Harz wurde getrocknet, und eine Probe wurde durch IR-Spektroskopie (IR (Harz/cm^{-1}) 1733 (Ester)) analysiert.

[0485] Das im zweiten Schritt erhaltene Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde in ein Reaktionsgefäß gegeben und durch den Zusatz von 1-Methylpyrrolidin (2 ml) gequollen. Eine Lösung von 5-Phenylpenta-2,4-diensäure (171 mg, 0,98 mmol) (siehe J. Villieras, M. Rambaud, Synthesis, 300-303 (1983); und B. Vig, R. Kanwar, V. Singh, Indian J. Chem. Soc. 15B, 1048-1049 (1977)), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) (66 mg, 0,49 mmol), 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU) (315 mg, 0,98 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (DIPEA) (0,38 ml, 2,205 mmol) in 1-Methylpyrrolidin (2 ml) wurde zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde bei Umgebungstemperatur sechzehn Stunden lang gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit 1-Methylpyrrolidin (5 ml) und abwechselnd mit Methanol (4 × 5 ml) und Dichlormethan (4 × 5 ml) gewaschen.

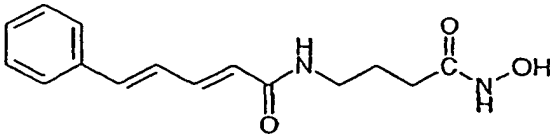
[0486] Das im dritten Schritt erhaltene Harz (500 mg, 0,245 mmol) wurde in ein Reaktionsgefäß gegeben und durch den Zusatz von Dioxan (4 ml) gequollen. Eine 50-Gew.-%-Lösung von Hydroxylamin in Wasser (0,4 ml, 6,125 mmol) wurde zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde bei Umgebungstemperatur achtundvierzig Stunden lang gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit einem Gemisch aus Dioxan und Wasser (1:1) (5 ml) gewaschen. Die Filtrate wurden vereinigt, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt.

[0487] Das erhaltene Rohprodukt wurde durch präparative HPLC unter Verwendung einer Hypersil7-Elite-C_{18}-Säule (5 µm, 150 × 21,2 mm) gereinigt, die über 10 Minuten mit einem Gradienten von 5 % ACN/95 % H_2O + 0,2 % TFA auf 95 % ACN/5 % H_2O + 0,2 % TFA eluiert wurde. Die Durchflussgeschwindigkeit betrug 25 $mlmin^{-1}$, und der Detektor war auf 254 nm eingestellt. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten,

wurden unter reduziertem Druck eingeengt, und der resultierende Rückstand wurde aus einem Gemisch von Dioxan und Wasser gefriergetrocknet, um das gewünschte Produkt als gelbes Öl zu erhalten (6,4 mg, 10 %), t_R 3,99 (254 nm, 3,0 $mlmin^{-1}$, 5 % ACN/95 % H_2O + 0,2 % TFA auf 95 % ACN/5 % H_2O + 0,2 % TFA über 3,5 min, dann 2,5 min bei 95 % ACN/5 % H_2O + 0,2 % TFA), m/z [ES] 275 $[M + H]^+$.

Beispiel 9

5-Phenylpenta-2,4-diensäure-(2-hydroxycarbamoylpropyl)amid (PX083808)



[0488] 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,81 g, 5 mmol) wurde zu einer Lösung von 5-Phenylpenta-2,4-diensäure (0,87 g, 5 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde eine Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Triethylamin (0,76 g, 7,5 mmol) und Methyl-4-aminobutyrathydrochlorid (0,84 g, 0,55 mmol) wurden zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde sechs Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Der Rückstand wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

[0489] Das Zwischenprodukt, 4-((2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)buttersäuremethylester, (0,93 g, 68 %) wurde als weißer Feststoff erhalten, Fp. 153-155 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,47-1,89 (2H, m, CH_2); 2,34 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH_2); 3,16 (2H, q, J = 6,5 Hz, CH_2); 3,58 (3H, s, CH_3); 6,12 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,83-7,65 (8H, m, C_6H_5, CH=CH-CH); 8,07 (1H, nicht aufgel. t, NH).

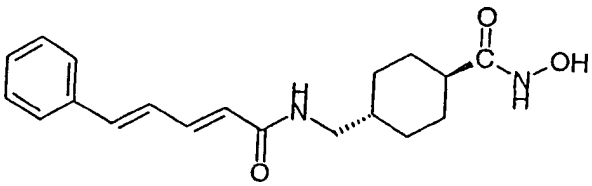
[0490] Eine Lösung von Natriummethylat (18 mmol) in Methanol (7 ml) wurde zu einer Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid (0,83 g, 12 mmol) in Methanol (10 ml) zugesetzt. Ein Gemisch wurde 10 min lang gerührt, und der Niederschlag wurde abfiltriert. 4-((2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)buttersäuremethylester (0,82 g, 3 mmol) wurde zum Filtrat zugesetzt, und das Gemisch wurde bis zur vollständigen Lösung erhitzt. Das resultierende Gemisch wurde 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in Wasser (15 ml) gelöst, und die Lösung wurde mit 3 % HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Ethanol kristallisiert.

[0491] Das gewünschte Produkt (0,58 g, 70 %) wurde als weißer Feststoff erhalten, Fp. 178-179 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,55-1,81 (2H, m, CH_2); 1,98 (2H, t, J = 7,2 Hz, CH_2); 3,13 (2H, q, J = 6,2 Hz, CH_2); 6,11 (1H, d, J = 14,4 Hz, CH); 6,81-7,77 (8H, m, C_6H_5, CH=CH-CH); 8,15 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,73 (1H, s, NH), 10,40 (1H, s, OH).

[0492] HPLC-Analyse auf Symmetry-C18: Verunreinigungen 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 30:70; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 1 mg/ml). Anal. ber. für $C_{15}H_{18}N_2O_3$, %: C 65,68, H 6,61, N 10,21. Gefunden, %: C 65,63, H 6,60, N 10,17.

Beispiel 10

4-[((2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)methyl]cyclohexancarbonsäurehydroxyamid (PX105552)



[0493] Das Zwischenprodukt, 4-[((2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)methyl]cyclohexancarbonsäuremethylester, wurde analog zum Zwischenprodukt des vorigen Beispiels hergestellt, wobei 4-(Aminomethyl)cyclohexancarbonsäuremethylesterhydrochlorid verwendet wurde.

[0494] Das Zwischenprodukt wurde als weißer Feststoff erhalten (95 %), Fp. 124-125 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,63-2,36 (10H, m, C_6H_{10}); 3,01 (2H, t, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,56 (3H, s, CH_3); 6,16 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,83-7,18 (2H, m, CH=CH); 7,20-7,76 (6H, m, C_6H_5, CH); 8,03 (1H, nicht aufgel. t, NH).

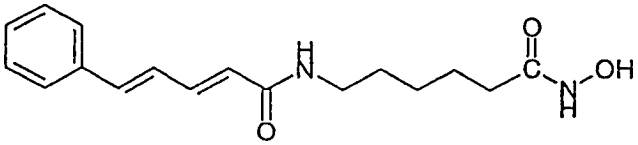
[0495] Das gewünschte Produkt wurde auf analoge Weise wie das gewünschte Produkt im vorigen Beispiel hergestellt.

[0496] Das gewünschte Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten (34 %), Fp. 210-212 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,63-2,09 (10H, m, C_6H_{10}); 3,01 (2H, t, J = 6,5 Hz, CH_2N); 6,16 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,92-7,16 (2H, m, CH=CH); 7,23-7,69 (6H, m, C_6H_5, CH); 8,03 (1H, t, J = 6,1 Hz, CH_2NH); 8,61 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, OH).

[0497] HPLC-Analyse auf Symmetry-C18: Verunreinigungen 2,2 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 254 nm; Probenkonzentration 0,8 mg/ml). Anal. ber. für $C_{19}H_{24}N_2O_3 \times 0{,}2\ H_2O$, %: C 68,73, H 7,41, N 8,44. Gefunden, %: C 68,48, H 7,32, N 8,28.

Beispiel 11

4-(2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX105553)



[0498] Das Zwischenprodukt, 6-((2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)hexansäuremethylester, wurde analog zum Zwischenprodukt des vorigen Beispiels hergestellt, wobei 6-(Amino)hexansäuremethylesterhydrochlorid verwendet wurde.

[0499] Das Produkt 3 wurde als weißer Feststoff erhalten (60 %), Fp. 125-127 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,05-1,72 (6H, m, CH_2); 2,29 (2H, t, J = 7,3 Hz, CH_2); 3,12 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,58 (3H, s, CH_3); 6,12 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,91-7,16 (2H, m, CH-CH); 7,23-7,66 (6H, m, C_6H_5, CH); 8,05 (1H, t, J = 5,8 Hz, NH).

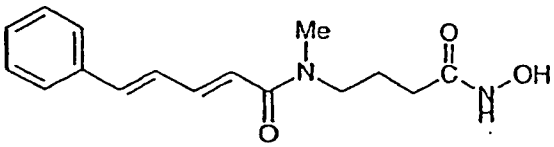
[0500] Das gewünschte Produkt wurde auf analoge Weise wie das gewünschte Produkt im vorigen Beispiel hergestellt.

[0501] Das gewünschte Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten (78 %), Fp. 160-161 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,05-1,69 (6H, m, CH_2); 1,81-2,07 (2H, m, CH_2); 3,12 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 6,14 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,89-7,14 (2H, m, CH-CH); 7,23-7,65 (6H, m, C_6H_5, CH); 8,05 (1H, t, J = 6,0 Hz, NH); 8,63 (1H, s, NH), 10,34 (1H, s, OH).

[0502] HPLC-Analyse auf Symmetry-C18: Verunreinigungen 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 30:70; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 1 mg/ml). Anal. ber. für $C_{17}H_{22}N_2O_3$, %: C 65,68, H 6,61, N 10,21. Gefunden, %: C 65,63, H 6,60, N 10,17.

Beispiel 13

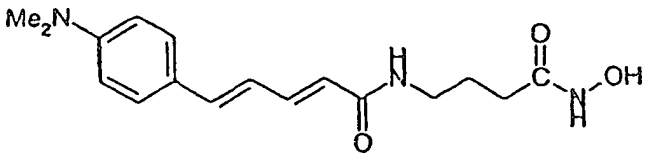
(PX105668)



[0503] Diese Verbindung wurde auf analoge Weise hergestellt wie in den Beispielen 9-11.

Beispiel 14

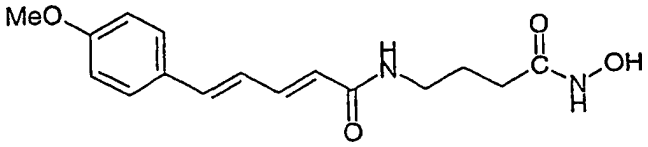
(PX105669)



[0504] Diese Verbindung wurde auf analoge Weise hergestellt wie in den Beispielen 9-11.

Beispiel 15

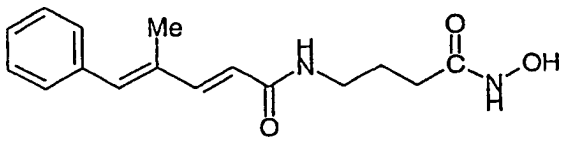
(PX105670)



[0505] Diese Verbindung wurde auf analoge Weise hergestellt wie in den Beispielen 9-11.

Beispiel 16

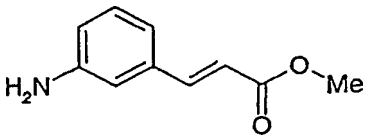
(PX105554)



[0506] Diese Verbindung wurde auf analoge Weise hergestellt wie in den Beispielen 9-11.

Beispiel 17

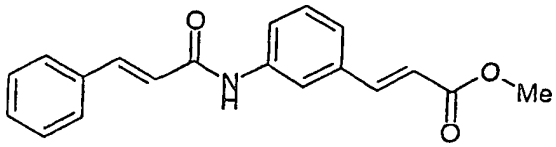
m-Aminophenylacrylsäuremethylester (7)



[0507] Die Titelverbindung wurde aus m-Nitrozimtsäure (Acros) hergestellt, wie in Bellamy et al. (1984) beschrieben ist.

Beispiel 18

3-[3-(3-Phenylacryloylamino)phenyl]acrylsäuremethylester (8)

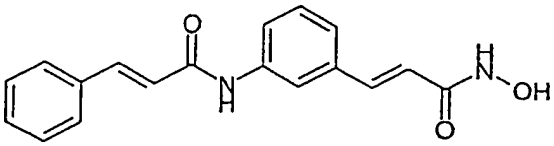


[0508] Eine Lösung von Phenylacryloylchlorid (0,47 g, 2,85 mmol) (Acros) in Tetrahydrofuran (10,0 ml) wurde zu einem Gemisch aus m-Aminophenylacrylsäuremethylester (7) (0,44 g, 2,50 mmol) in Tetrahydrofuran (15,0 ml) und $NaHCO_3$ (0,37 g, 4,50 mmol) in Wasser (8,0 ml) zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, und der Rückstand wur-

de zwischen Ethylacetat und 2N HCl verteilt. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und gesättigtem NaCl gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde auf Silicagel mit Petrolether-Ethylacetat (2:1, Vol./Vol.) als Eluent chromatographiert. Das erhaltene Produkt wurde mit Diethylether gewaschen, um die Titelverbindung zu erhalten (0,54 g, 70 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 3,72 (3H, s); 6,52 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,83 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,29-7,85 (10H, m); 7,98 (1H, br s); 10,32 (1H, br s).

Beispiel 19

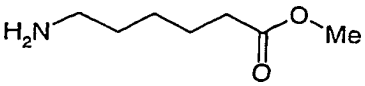
N-Hydroxy-3-[3-(3-phenylacryloylamino)phenyl]acrylamid (PX106513)



[0509] Zu einer Suspension von Hydroxylaminhydrochlorid (0,14 g, 2,01 mmol) (Acros) in Methanol (2,0 ml) wurde ein Lösung von NaOH (0,16 g, 4,00 mmol) in H_2O (0,2 ml) zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 5 min lang gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde eine Lösung von 3-[3-(3-Phenylacryloylamino)phenyl)acrylsäuremethylester (8) (0,15 g, 0,49 mmol) in Methanol (2,0 ml) zugesetzt und bei Umgebungstemperatur 1,5 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Ethylacetat und 2N HCl verteilt. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und gesättigtem NaCl gewaschen, und das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat-Methanol kristallisiert, um die reine Titelverbindung zu erhalten (0,040 g, 26 %), Fp. 178 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ; 6,45 (d, 1H, J = 16,0 Hz); 6,85 (d, 1H, J = 16,0 Hz); 7,14-7,76 (m, 10H); 8,00 (br s, 1H); 9,03 (br s, 1H); 10,32 (br s, 1H); 10,83 (br s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Zorbax-SB-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 4,5 % (Säulengröße 4,6 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 % H_3PO_4, Gradient von 30 auf 100 %; Probenkonzentration 0,25 mg/ml; Durchflussgeschwindigkeit 1,5 ml/min; Detektor: UV 270 nm). Anal. ber. für $C_{18}H_{16}N_2O_3$ × 0,25 H_2O, %: C 69,11, H 5,32, N 8,95. Gefunden, %: C 69,09, H 5,06, N 8,81.

Beispiel 20

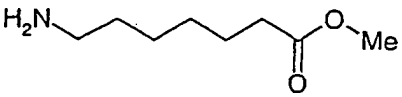
Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10)



[0510] Die Titelverbindung wurde aus 6-Aminocapronsäure (Acros) hergestellt, wie in Chen et al. (1978) und Backer et al. (1940) beschrieben ist.

Beispiel 21

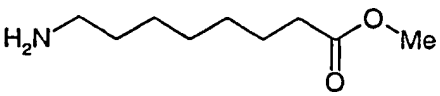
6-Aminoheptanoathydrochlorid (11)



[0511] Die Titelverbindung wurde aus 2-Azacyclooctanon (Acros) hergestellt, wie in Chen et al. (1978) und Backer et al. (1940) beschrieben ist.

Beispiel 22

6-Aminooctanoathydrochlorid (12)

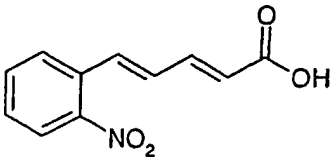


[0512] Die Titelverbindung wurde aus 2-Azacyclononanon (Acros) hergestellt, wie in Chen et al. (1978) und

Backer et al. (1940) beschrieben ist.

Beispiel 23

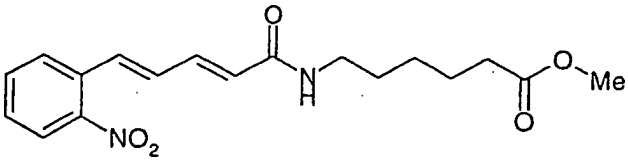
(2E,4E)-5-(2-Nitrophenyl)penta-2,4-diensäure (9a)



[0513] Die Titelverbindung wurde durch die in der Literatur beschriebenen Verfahren aus o-Nitrozimtaldehyd (Acros) synthetisiert (Villieras et al. (1983); Vig et al. (1977); Banerji et al. (1984)).

Beispiel 24

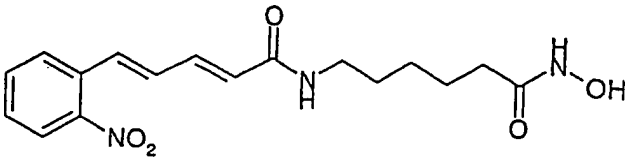
(2E,4E)-6-[5-(2-Nitrophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (13a)



[0514] Zu einer Lösung von (2E,4E)-5-(2-Nitrophenyl)penta-2,4-diensäure (9a) (0,44 g, 2,0 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) wurde 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,36 g, 2,2 mmol) (Sigma-Aldrich) zugesetzt, und das Gemisch wurde 1 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden nacheinander Triethylamin (0,30 g, 3,0 mmol) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) (0,40 g, 2,2 mmol) zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde 6 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, zum erhaltenen Rückstand wurde Wasser (15 ml) zugesetzt, und der Niederschlag wurde abfiltriert. Der Niederschlag wurde dann mit einer weiteren Menge Wasser gewaschen und getrocknet, um die Titelverbindung (0,62 g, 89 %) als gelben Feststoff zu erhalten, Fp. 115-117 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,10-1,79 (6H, m, CH_2); 2,29 (2H, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,17 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2N); 3,60 (3H, s); 6,24 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 7,04-8,10 (8H, m, CH-CH=CH, C_6H_4, NH).

Beispiel 25

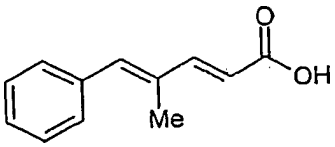
(2E,4E)-5-(2-Nitrophenyl)penta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX105830)



[0515] Eine Lösung von Natriummethylat (6,0 mmol) in Methanol (5 ml) wurde zu einer Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid (0,28 g, 4,0 mmol) (Acros) in Methanol (8 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 10 min lang gerührt, und der Niederschlag wurde abfiltriert. (2E,4E)-6-[5-(2-Nitrophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (13a) (0,35 g, 1 mmol) wurde zum Filtrat zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde bis zur vollständigen Lösung erhitzt. Das resultierende Gemisch wurde 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in Wasser (10 ml) gelöst, und die Lösung wurde mit 3 % HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Acetonitril kristallisiert, um die Titelverbindung (0,23 g, 66 %) als gelben Feststoff zu erhalten. Fp. 131-133 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,06-1,73 (6H, m, CH_2); 1,87-2,09 (2H, m, CH_2); 3,15 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2N); 6,26 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 7,00-8,06 (8H, m, CH-CH=CH, C_6H_4, NH); 8,06 (1H, t, J = 5,9 Hz, NH); 10,33 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen < 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 220 nm; Probenkonzentration 0,15 mg/ml). Anal. ber. für $C_{17}H_{21}N_2O_5$, %: C 58,78, H 6,09, N 12,10. Gefunden, %: C 58,26, H 6,08, N 11,87.

Beispiel 26

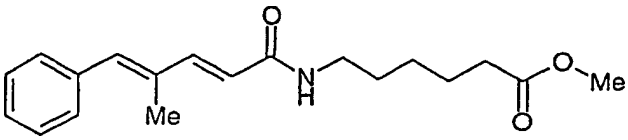
(2E,4E)-4-Methyl-5-phenyl-2,4-pentadiensäure (9b)



[0516] Die Titelverbindung wurde durch die in der Literatur beschriebenen Verfahren aus α-Methyl-trans-zimtaldehyd (Sigma-Aldrich) synthetisiert (Villieras et al. (1983); Vig et al. (1977); Banerji et al. (1984)).

Beispiel 27

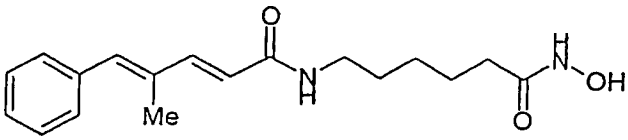
(2E,4E)-6-(4-Methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoylamino)hexansäuremethylester (13b)



[0517] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-4-Methyl-5-phenyl-2,4-pentadiensäure (9b) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Ausbeute 49 %, Fp. 53-55 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,01-1,69 (6H, m, CH_2); 1,98 (3H, s, CH_3); 2,29 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH_2); 2,92-3,22 (2H, m, CH_2N); 3,58 (3H, s, CH_3); 6,12 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,85 (1H, s, CH); 7,07-7,49 (6H, m, CH, C_6H_5); 7,98 (1H, nicht aufgel. t, NH).

Beispiel 28

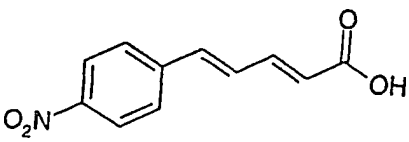
(2E,4E)-4-Methyl-5-phenylpenta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX105829)



[0518] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-6-(4-Methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoylamino)hexansäuremethylester (13b) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 74 %, Fp. 129-131 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,05-1,69 (6H, m, CH_2); 1,82-2,06 (2H, m, CH_2); 1,98 (3H, s, CH_3); 3,12 (2H, q, J = 5,7 Hz, CH_2N); 6,12 (1H, d, J = 14,9 Hz, CH); 6,83 (1H, s, CH); 7,21 (1H, d, J = 14,9 Hz, CH); 7,34 (5H, s, C_6H_5); 7,94 (1H, t, J = 5,8 Hz, NH); 8,61 (1H, s, NH), 10,29 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,8 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 220 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal. ber. für $C_{18}H_{24}N_2O_3 \times H_2O$, %: C 64,65, H 7,84, N 8,38. Gefunden, %: C 64,65, H 7,82, N 8,28.

Beispiel 29

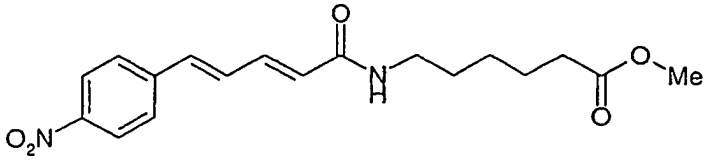
(2E,4E)-5-(4-Nitrophenyl)-2,4-pentadiensäure (9c)



[0519] Die Titelverbindung wurde durch die in der Literatur beschriebenen Verfahren aus 4-Nitrozimtaldehyd (Lancaster) synthetisiert (Villieras et al. (1983); Vig et al. (1977); Banerji et al. (1984)).

Beispiel 30

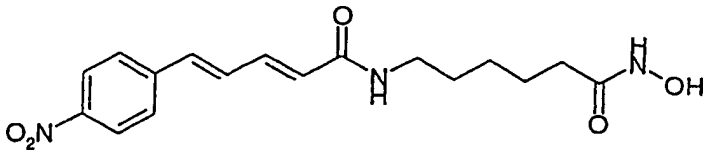
(2E,4E)-6-[5-(4-Nitrophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (13c)



[0520] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-5-(4-Nitrophenyl)-2,4-pentadiensäure (9c) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie in Beispiel 24 beschrieben. Ausbeute 82 %, Fp. 178-180 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,99-1,69 (6H, m, CH_2); 2,19 (2H, t, J = 6,8 Hz, CH_2); 2,89-3,23 (2H, m, CH_2N); 3,61 (3H, s, CH_3O); 6,27 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,89-7,54 (3H, m, CH-CH=CH); 7,85 (2H, d, J = 8,4 Hz, C_6H_2); 8,21 (2H, d, J = 8,4 Hz, C_6H_2); 8,23 (1H, t, NH, überlappt mit C_6H_2).

Beispiel 31

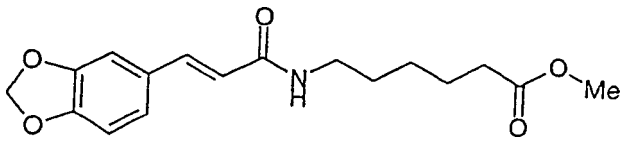
(2E,4E)-5-(4-Nitrophenyl)penta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX105847)



[0521] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-6-[5-(4-Nitrophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (13c) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 44 %, Fp. 111-113 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,99-1,69 (6H, m, CH_2); 1,76-2,29 (2H, m, CH_2); 2,91-3,29 (2H, m, CH_2N); 6,24 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,84-7,42 (4H, m, CH-CH=CH, NH); 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz, C_6H_2); 8,20 (2H, d, J = 8,4 Hz, C_6H_2); 8,13 (1H, t, NH, überlappt mit C_6H_2); 10,34 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 30:70; Detektor UV 220 nm; Probenkonzentration 0,15 mg/ml). Anal. ber. für $C_{17}H_{21}N_3O_5$, %: C 58,78, H 6,09, N 12,10. Gefunden, %: C 58,38, H 6,16, N 12,15.

Beispiel 32

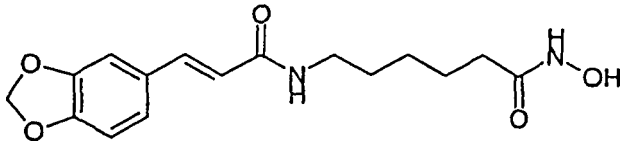
(E)-6-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (13d)



[0522] Die Titelverbindung wurde aus (E)-3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-propensäure (9d) (Acros) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Ausbeute 70 %, Fp. 73-75 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,95-1,70 (6H, m, CH_2); 1,96 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 5,7 Hz, CH_2N); 3,60 (3H, s, CH_3O); 6,05 (2H, s, CH_2); 6,45 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,72-7,18 (3H, s, C_6H_3); 7,34 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 7,94 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,65 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, OH).

Beispiel 33

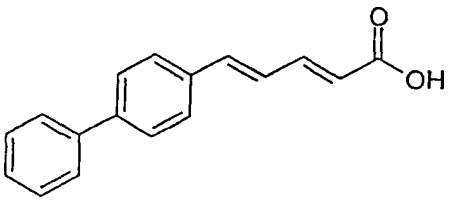
(E)-3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-N-(5-hydroxycarbamoylpentyl)acrylamid (PX105831)



[0523] Die Titelverbindung wurde aus (E)-6-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (13d) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 67 %, Fp. 191-193 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,00-1,72 (6H, m, CH_2); 1,81-2,05 (2H, nicht aufgel. t, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 5,7 Hz, CH_2N); 6,05 (2H, s, CH_2); 6,45 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,72-7,18 (3H, s, C_6H_3); 7,34 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 7,94 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,65 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 220 nm; Probenkonzentration 0,25 mg/ml), Anal. ber. für $C_{16}H_{20}N_2O_5$, %: C 59,99, H 6,29, N 8,74. Gefunden, %: C 59,87, H 6,29, N 8,60.

Beispiel 34

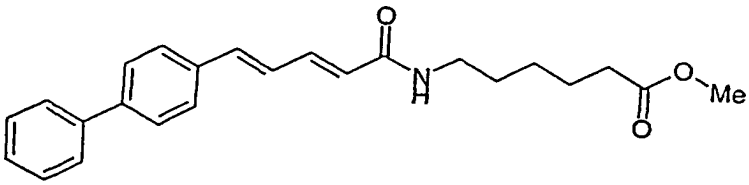
(2E,4E)-5-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-2,4-pentadiensäure (9e)



[0524] Die Titelverbindung wurde durch die in der Literatur beschriebenen Verfahren aus 4-Biphenylcarboxaldehyd (Acros) synthetisiert (Villieras et al. (1983); Vig et al. (1977); Banerji et al. (1984)).

Beispiel 35

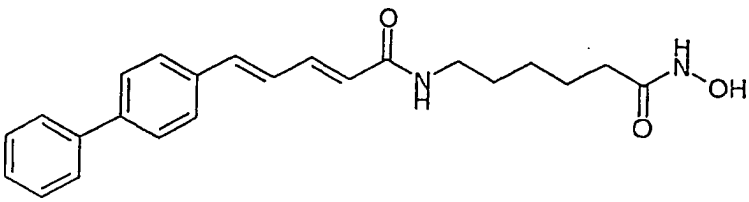
(2E,4E)-6-(5-Biphenyl-4-ylpenta-2,4-dienoylamino)hexansäuremethylester (13e)



[0525] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-5-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-2,4-pentadiensäure (9e) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) gewonnen, zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Ausbeute 81 %, Fp. 168-170 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,93-1,76 (6H, m, CH_2); 2,11-2,42 (2H, m, CH_2); 2,91-3,36 (2H, m, CH_2N); 3,56 (3H, s, CH_3O); 6,20 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,87-7,25 (2H, m, CH-CH); 7,24-7,91 (10H, m, C_6H_5-C_6H_4, CH); 8,05 (1H, nicht aufgel. t, NH).

Beispiel 36

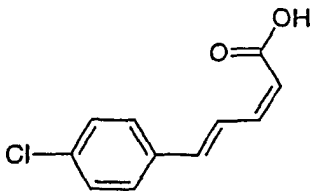
(2E,4E)-5-Biphenyl-4-ylpenta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX105848)



[0526] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-6-(5-Biphenyl-4-ylpenta-2,4-dienoylamino)hexansäuremethylester (9e) erhalten, und war auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 91 %, Fp. 222-224 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,96-1,72 (6H, m, CH_2); 1,78-2,09 (2H, m, CH_2); 2,94-3,34 (2H, m, CH_2N); 6,18 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,82-7,21 (2H, m, CH-CH); 7,21-7,87 (10H, m, C_6H_5-C_6H_4, CH); 8,05 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,67 (1H, s, NH), 10,36 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 3,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 50:50; Detektor UV 254 nm; Probenkonzentration 0,07 mg/ml), Anal. ber. für $C_{23}H_{26}N_2O_3$ × 0,5 H_2O, %: C 71,30, H 7,02, N 7,23. Gefunden, %: C 71,08, H 6,73, N 6,94.

Beispiel 37

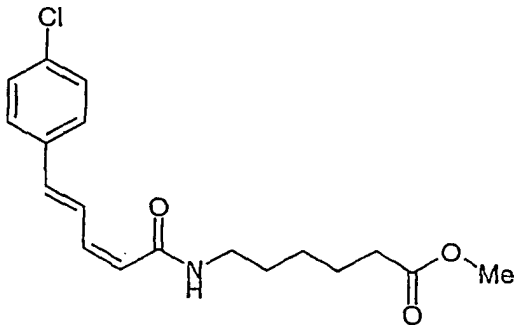
(2Z,4E)-5-(4-Chlorphenyl)-2,4-pentadiensäure (9f)



[0527] Die Titelverbindung wurde aus 4-Chlorbenzaldehyd (Acros) synthetisiert, wie in Carbonnier et al. (1981) beschrieben ist.

Beispiel 38

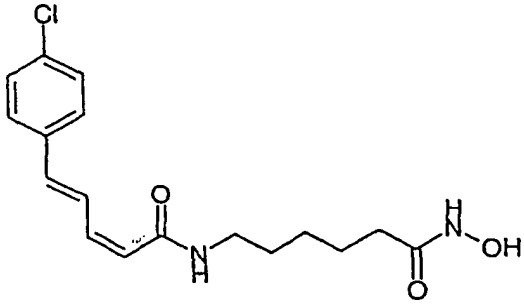
(2Z,4E)-6-[5-(4-Chlorphenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (13f)



[0528] Die Titelverbindung wurde aus (2Z,4E)-5-(4-Chlorphenyl)-2,4-pentadiensäure (9f) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben ist. Ausbeute 62 %, Fp. 83-85 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,05-1,74 (6H, m, CH_2); 2,29 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH_2); 3,12 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,58 (3H, s, CH_3O); 5,78 (1H, d, J = 11,2 Hz, CH); 6,58 (1H, t, J = 11,2 Hz, CH); 6,74 (1H, d, J = 15,8 Hz, CH); 7,27-7,60 (4H, m, C_6H_4); 8,07 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,29 (1H, dd, J = 11,2 Hz und 15,8 Hz, CH).

Beispiel 39

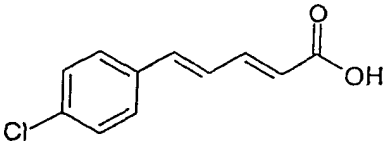
(2Z,4E)-5-(4-Chlorphenyl)penta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX105849)



[0529] Die Titelverbindung wurde aus (2Z,4E)-6-[5-(4-Chlorphenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (13f) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben ist. Ausbeute 56 %, Fp. 158-160 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,92-1,69 (6H, m, CH_2); 1,74-2,09 (2H, m, CH_2); 2,82-3,36 (2H, m, CH_2N); 5,78 (1H, d, J = 11,0 Hz, CH); 6,56 (1H, t, J = 11,0 Hz, CH); 6,76 (1H, d, J = 15,8 Hz, CH); 7,12-7,63 (4H, m, C_6H_4); 8,07 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,26 (1H, dd, J = 11,0 Hz und 15,8 Hz, CH); 8,63 (1H, s, NH), 10,29 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 3,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 40:60; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,33 mg/ml), Anal. ber. für $C_{17}H_{21}ClN_2O_3$, %: C 60,62, H 6,28, H 8,32. Gefunden, %: C 60,33, H 6,26, N 8,03.

Beispiel 40

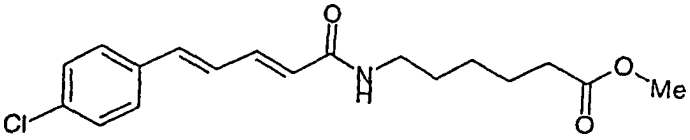
(2E,4E)-5-(4-Chlorphenyl)-2,4-pentadiensäure (9g)



[0530] Die Titelverbindung wurde durch die in der Literatur beschriebenen Verfahren aus 4-Chlorbenzaldehyd (Acros) synthetisiert (Villieras et al. (1983); Vig et al. (1977); Banerji et al. (1984)).

Beispiel 41

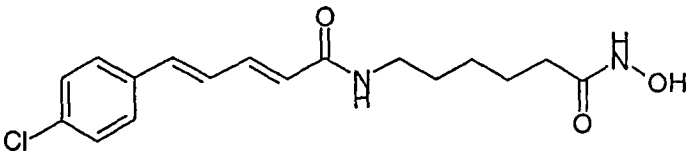
(2E,4E)-6-[5-(4-Chlorphenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (13g)



[0531] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-5-(4-Chlorphenyl)-2,4-pentadiensäure (9g) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Ausbeute 64 %, Fp. 148-150 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,01-1,70 (6H, m, CH_2) ; 2,27 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,57 (3H, s, CH_3O); 6,12 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,78-7,27 (3H, m, CH=CH-CH); 7,41 (2H, d, J = 8,0 Hz, C_6H_2); 7,58 (2H, d, J = 8,0 Hz, C_6H_2); 8,05 (1H, nicht aufgel. t, NH).

Beispiel 42

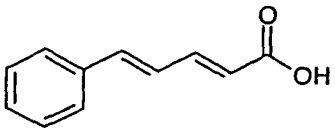
(2E,4E)-5-(4-Chlorphenyl)penta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX105850)



[0532] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-6-[5-(4-Chlorphenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (13g) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 90 %, Fp. 164-168 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,98-1,67 (6H, m, CH_2); 1,94 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 2,94-3,50 (2H, m, CH_2N); 6,16 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,83-7,22 (3H, m, CH=CH-CH); 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz, C_6H_2); 7,58 (2H, d, J = 8,0 Hz, C_6H_2); 8,05 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,63 (1H, s, NH), 10,29 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen < 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 30:70; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 1,0 mg/ml), Anal. ber. für $C_{17}H_{21}ClN_2O_3$, %: C 60,62, H 6,28, N 8,32. Gefunden, %: C 60,20, H 6,25, N 8,00.

Beispiel 43

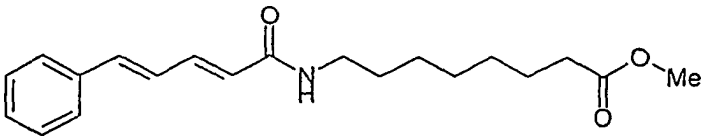
(2E,4E)-5-Phenyl-2,4-pentadiensäure (9H)



[0533] Die Titelverbindung wurde durch die in der Literatur beschriebenen Verfahren aus Zimtaldehyd (Acros) synthetisiert (Villieras et al. (1983); Vig et al. (1977); Banerji et al. (1984)).

Beispiel 44

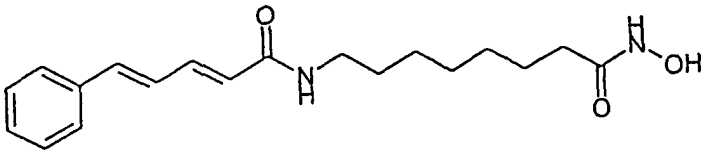
(2E,4E)-8-(5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)octansäuremethylester (13H)



[0534] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-5-Phenyl-2,4-pentadiensäure (9H) and Methyl-6-aminooctanoathydrochlorid (12) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Ausbeute 43 %, Fp. 98-100 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,05-1,65 (10H, m, CH_2); 2,27 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 5,4 Hz, CH_2N); 3,59 (3H, s, CH_3O); 6,16 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,90-7,19 (2H, m, CH=CH); 7,24-7,70 (6H, m, C_6H_5, CH); 8,04 (1H, nicht aufgel. t, NH).

Beispiel 45

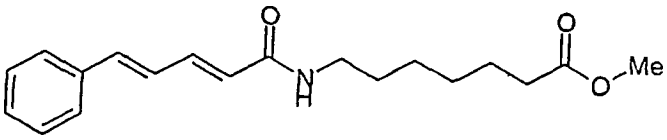
(2E,4E)-5-Phenylpenta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylheptyl)amid (PX105851)



[0535] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-8-(5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)octansäuremethylester (13H) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 60 %, Fp. 160-162 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,07-1,67 (10H, m, CH_2); 1,94 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 5,4 Hz, CH_2N); 6,14 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,92-7,16 (2H, m, CH=CH); 7,23-7,67 (6H, m, C_6H_5, CH); 8,03 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,63 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Zorbax-SB-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 3,0 % (Säulengröße 4,6 × 150 mm; mobile Phase Gradient 10 min. 50-100 % Acetonitril – 0,1 % H_3PO_4; Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 0,3 mg/ml). Anal. ber. für $C_{19}H_{26}N_2O_3$, %: C 69,06, H 7,93, N 8,48. Gefunden, %: C 68,81, H 7,97, N 8,36.

Beispiel 46

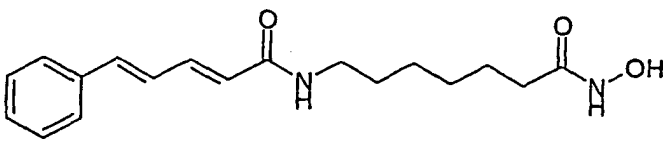
(2E,4E)-7-(5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)heptansäuremethylester (13i)



[0536] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-5-Phenyl-2,4-pentadiensäure (9H) and Methyl-6-aminoheptanoathydrochlorid (11) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Ausbeute 46 %, Fp. 104-106 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,76-1,70 (8H, m, CH_2); 2,29 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,16 (2H, q, J = 5,4 Hz, CH_2N); 3,57 (3H, s, CH_3O); 6,16 (1H, d, J = 15,1 Hz, CH); 6,70-7,23 (2H, m, CH-CH); 7,23-7,67 (6H, m, C_6H_5, CH); 8,04 (1H, nicht aufgel. t, NH).

Beispiel 47

(2E,4E)-5-Phenylpenta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylhexyl)amid (PX106518)

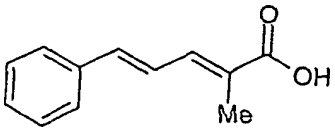


[0537] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-7-(5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)heptansäuremethylester (13i) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 45 %, Fp. 147-149

°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,72-1,72 (8H, m, CH_2); 1,94 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 6,14 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,72-7,21 (2H, m, CH-CH); 7,21-7,65 (6H, m, C_6H_5, CH); 8,01 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,65 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Zorbax-SB-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,5 % (Säulengröße 4,6 × 150 mm; mobile Phase Gradient 10 min. 30-100 % Acetonitril – 0,1 % H_3PO_4; Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 0,25 mg/ml). Anal. ber. für $C_{18}H_{24}N_2O_3$, %: C 68,33, H 7,65, N 8,85. Gefunden, %: C 68,36, H 7,74, N 8,74.

Beispiel 48

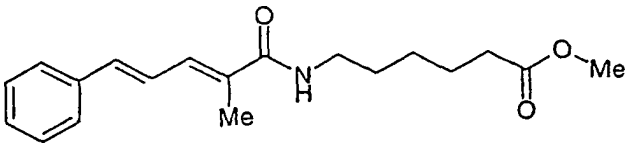
(2E,4E)-2-Methyl-5-phenyl-2,4-pentadiensäure (9j)



[0538] Die Titelverbindung wurde durch die in der Literatur beschriebenen Verfahren aus Zimtaldehyd (Acros) synthetisiert (Villieras et al. (1983); Vig et al. (1977); Banerji et al. (1984)).

Beispiel 49

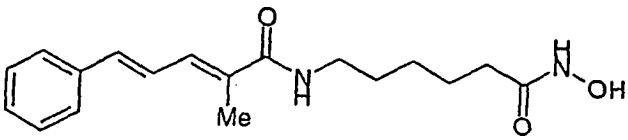
(2E,4E)-6-(2-Methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoylamino)hexansäuremethylester (13j)



[0539] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-2-Methyl-5-phenyl-2,4-pentadiensäure (9j) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Ausbeute 94 %, Fp. 68-70 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,02-1,77 (6H, m, CH_2); 2,29 (3H, s, CH_3); 1,98 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,12 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 3,58 (3H, s, CH_3O); 6,67-7,11 (3H, m, CH=CH-CH); 7,14-7,47 (3H, m, C_6H_3); 7,49-7,69 (2H, m, C_6H_2); 7,78 (1H, t, J = 5,5 Hz, NH).

Beispiel 50

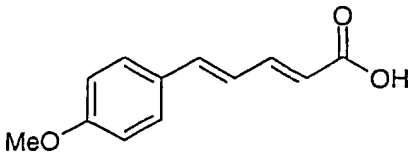
(2E,4E)-2-Methyl-5-phenylpenta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX106520)



[0540] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-6-(2-Methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoylamino)hexansäuremethylester (13j) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 48 %, Fp. 158-160 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,03-1,76 (6H, m, CH_2); 1,82-2,06 (2H, m, CH_2); 1,98 (3H, s, CH_3); 3,13 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 6,67-7,09 (3H, m, CH=CH-CH); 7,09-7,41 (3H, m, C_6H_3); 7,41-7,63 (2H, m, C_6H_2); 7,76 (1H, t, J = 5,5 Hz, NH); 8,56 (1H, s, NH), 10,27 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen < 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,25 mg/ml). Anal. ber. für $C_{18}H_{24}N_2O_3$, %: C 68,33, H 7,65, N 8,85. Gefunden, %: C 68,32, H 7,63, N 8,87.

Beispiel 51

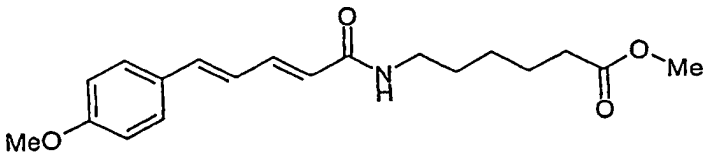
(2E,4E)-5-(4-Methoxyphenyl)-2,4-pentadiensäure (9k)



[0541] Die Titelverbindung wurde durch die in der Literatur beschriebenen Verfahren aus 4-Methoxyzimtaldehyd (Lancaster) synthetisiert (Villieras et al. (1983); Vig et al. (1977); Banerji et al. (1984)).

Beispiel 52

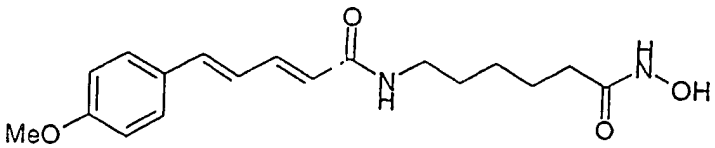
(2E,4E)-6-[5-(4-Methoxyphenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (13k)



[0542] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-5-(4-Methoxyphenyl)-2,4-pentadiensäure (9k) and Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Ausbeute 87 %, Fp. 129-131 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,11-1,79 (6H, m, CH_2); 2,27 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,13 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 3,57 (3H, s, CH_3O); 3,75 (3H, s, CH_3O); 6,05 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,78-7,39 (3H, m, CH=CH-CH); 6,97 (2H, d, J = 8,4 Hz, C_6H_2); 7,54 (2H, d, J = 8,4 Hz, C_6H_2); 7,96 (1H, nicht aufgel. t, NH).

Beispiel 53

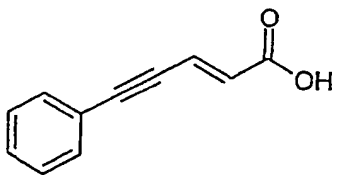
(2E,4E)-(4-Methoxyphenyl)penta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX106524)



[0543] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-6-[5-(4-Methoxyphenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (13k) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 73 %, Fp. 152-154 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,01-1,69 (6H, m, CH_2); 1,82-2,06 (2H, m, CH_2); 3,13 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 3,76 (3H, s, CH_3); 6,05 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,76-7,36 (3H, m, CH=CH-CH); 6,94 (2H, d, J = 8,4 Hz, C_6H_2); 7,52 (2H, d, J = 8,4 Hz, C_6H_2); 7,98 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,65 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen < 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,33 mg/ml). Anal. ber. für $C_{18}H_{24}N_2O_4$, %: C 65,04, H 7,28, N 8,43. Gefunden, %: C 64,90, H 7,28, N 8,37.

Beispiel 54

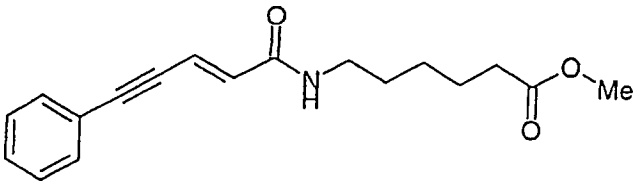
(E)-5-Phenyl-2-penten-4-insäure (9l)



[0544] Die Titelverbindung wurde durch die in der Literatur beschriebenen Verfahren aus Phenylpropargylaldehyd (Sigma-Aldrich) synthetisiert (Villieras et al. (1983); Vig et al. (1977); Banerji et al. (1984)).

Beispiel 55

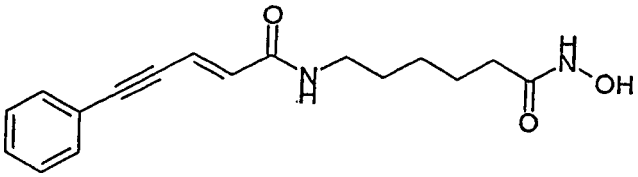
(E)-6-(5-Phenylpent-2-en-4-inoylamino)hexansäuremethylester (13l)



[0545] Die Titelverbindung wurde aus (E)-5-Phenyl-2-penten-4-insäure (9l) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Ausbeute 53 %, Fp. 87-89 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,05-1,70 (6H, m, CH_2); 2,29 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,13 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 3,55 (3H, s, CH_3O); 6,48 (1H, d, J = 15,8 Hz, CH); 6,75 (1H, d, J = 15,8 Hz, CH); 7,44 (5H, s, C_6H_5); 8,17 (1H, nicht aufgel. t, NH).

Beispiel 56

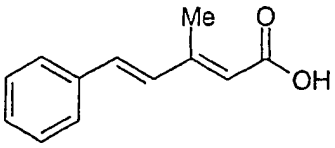
(E)-5-Phenylpent-2-en-4-insäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX106525)



[0546] Die Titelverbindung wurde aus (E)-6-(5-Phenylpent-2-en-4-inoylamino)hexansäuremethylester (13l) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 81 %, Fp. 146-148 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,03-1,72 (6H, m, CH_2); 1,94 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH_2); 3,13 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 6,47 (1H, d, J = 15,8 Hz, CH); 6,76 (1H, d, J = 15,8 Hz, CH); 7,45 (5H, s, C_6H_5); 8,16 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,65 (1H, s, NH), 10,27 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Zorbax-SB-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,5 % (Säulengröße 4,6 × 150 mm; mobile Phase Gradient 10 min. 30-100 % Acetonitril – 0,1 % H_2PO_4; Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 1,0 mg/ml). Anal. ber. für $C_{17}H_{20}N_2O_3$, %: C 67,98, H 6,71, N 9,33. Gefunden, %: C 67,83, H 6,71, N 9,16.

Beispiel 57

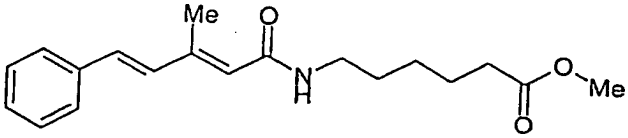
(2E,4E)-3-Methyl-5-phenyl-2,4-pentadiensäure (9m)



[0547] Die Titelverbindung wurde aus Benzaldehyd (Acros) and Ethylcrotonat (Acros) hergestellt, wie in Anghelova et al. (1973) beschrieben ist.

Beispiel 58

(2E,4E)-6-(3-Methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoylamino)hexansäuremethylester (13m)

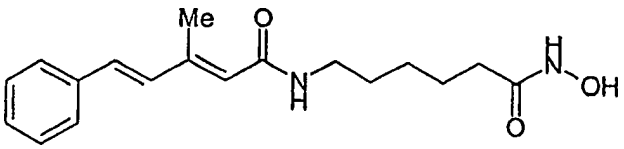


[0548] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-3-Methyl-5-phenyl-2,4-pentadiensäure (9m) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Aus-

beute 90 %, Fp. 83-85 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,01-1,78 (6H, m, CH_2); 2,28 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 2,29 (3H, s, CH_3); 3,09 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,55 (3H, s, CH_3O); 5,94 (1H, s, CH); 6,88 (2H, s, CH=CH); 7,21-7,67 (5H, m, C_6H_5); 7,96 (1H, nicht aufgel. t, NH).

Beispiel 59

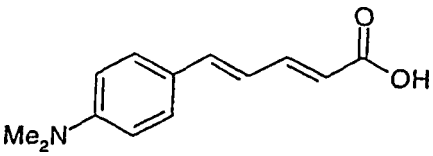
(2E,4E)-3-Methyl-5-phenylpenta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX106526)



[0549] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-6-(3-Methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoylamino)hexansäuremethylester (13m) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 60 %, Fp. 147-149 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,01-1,74 (6H, m, CH_2); 1,94 (2H, t, J = 6,0 Hz, CH_2); 2,29 (3H, s, CH_3); 3,09 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 5,94 (1H, s, CH); 6,89 (2H, s, CH=CH); 7,14-7,69 (5H, m, C_6H_5); 7,96 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,67 (1H, s, NH), 10,29 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 45:55; Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 0,22 mg/ml). Anal. ber. für $C_{18}H_{24}N_2O_3$, %: C 68,33, H 7,65, N 8,85. Gefunden, %: C 68,32, H 7,58, N 8,89.

Beispiel 60

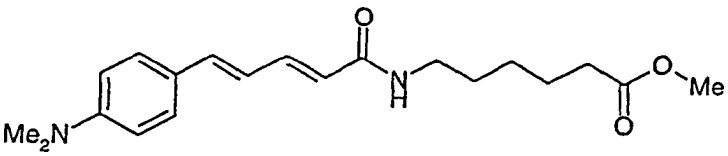
(2E,4E)-5-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2,4-pentadiensäure (9n)



[0550] Die Titelverbindung wurde durch die in der Literatur beschriebenen Verfahren aus 4-Dimethylaminozimtaldehyd (Acros) synthetisiert (Villieras et al. (1983); Vig et al. (1977); Banerji et al. (1984)).

Beispiel 61

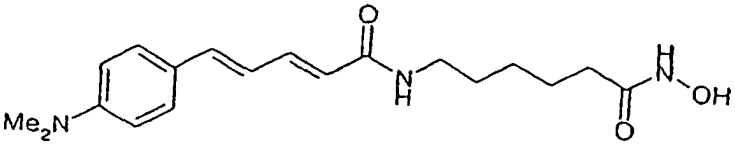
(2E,4E)-6-[5-(4-Dimethylaminophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (13n)



[0551] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-5-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2,4-pentadiensäure (9n) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Ausbeute 88 %, Fp. 118-120 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,97-1,64 (6H, m, CH_2); 2,28 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 2,94 (6H, s, CH_3); 3,13 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,57 (3H, s, CH_3O); 5,98 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,63-7,26 (3H, m, CH=CH-CH); 6,74 (2H, d, J = 8,8 Hz, C_6H_2); 7,43 (2H, d, J = 8,8 Hz, C_6H_2); 7,89 (1H, nicht aufgel. t, NH).

Beispiel 62

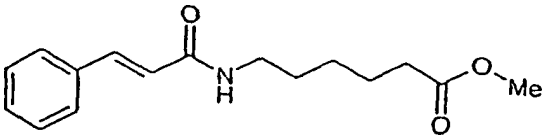
(2E,4E)-5-(4-Dimethylaminophenyl)penta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX106527)



[0552] Die Titelverbindung wurde aus (2E,4E)-6-[5-(4-Dimethylaminophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (13n) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 64 %; Fp. 172-74 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 0,94-1,61 (6H, m, CH_2); 1,83-2,07 (2H, m, CH_2); 2,94 (6H, s, CH_3); 3,12 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 5,96 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,61-7,25 (3H, m, CH=CH-CH); 6,72 (2H, d, J = 8,8 Hz, C_6H_2); 7,41 (2H, d, J = 8,8 Hz, C_6H_2); 7,87 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,61 (1H, s, NH), 10,29 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 2,6 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 25:75; Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 0,12 mg/ml). Anal. ber. für $C_{19}H_{27}N_3O_3$, %: C 66,06, H 7,88, N 12,16. Gefunden, %: C 65,78, H 7,94, N 12,06.

Beispiel 65

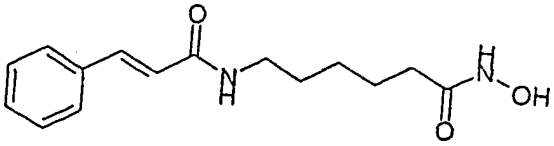
Methyl-6-{[(E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino}hexanoat (13p)



[0553] Die Titelverbindung wurde aus (E)-3-Phenyl-2-propensäure (9p) (Sigma-Aldrich (Dorset, GB)) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) als weißer Feststoff erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Ausbeute 42 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,11-1,86 (6H, m, CH_2); 2,32 (2H, t, J = 6,5 Hz, CH_2); 3,38 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 3,65 (3H, s, CH_3); 5,68 (1H, br s, NH); 6,37 (2H, d, J = 15,6 Hz, CH); 7,13-7,61 (5H, m, C_6H_5); 7,59 (2H, d, J = 15,6 Hz).

Beispiel 66

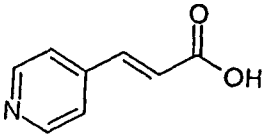
N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-phenylacrylamid (PX106517)



[0554] Die Titelverbindung wurde aus Methyl-6-{[(E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino}hexanoat (13p) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben. Ausbeute 60 %, Fp. 154-155 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,05-1,74 (6H, m); 1,94 (2H, t, J = 6,4 Hz); 3,16 (2H, m); 6,61 (1H, d, J = 15,9 Hz); 7,16-7,66 (6H, m); 8,06 (1H, t, J = 5,3 Hz, NH); 8,63 (1H, s); 10,32 (1H, s). HPLC-Analyse auf einer Zorbax-SB-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 4 % (Säulengröße 4,6 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 % H_3PO_4, Gradient von 30-70 auf 100:0; Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 0,2 mg/ml, Durchflussgeschwindigkeit 1,0 ml/min). Anal. ber. für $C_{15}H_{22}N_2O_3$, %: C 65,20, H 7,30, N 10,14. Gefunden, %: C 64,93, H 7,33, N 10,21.

Beispiel 67

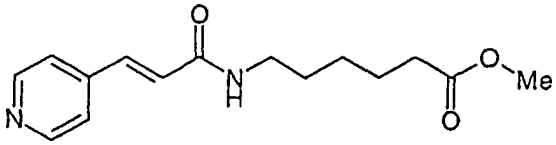
(E)-3-(4-Pyridinyl)-2-propensäure (9q)



[0555] Die Titelverbindung wurde durch die in der Literatur beschriebenen Verfahren aus 4-Pyridincarboxaldehyd (Acros) synthetisiert (Villieras et al. (1983); Vig et al. (1977); Banerji et al. (1984)).

Beispiel 68

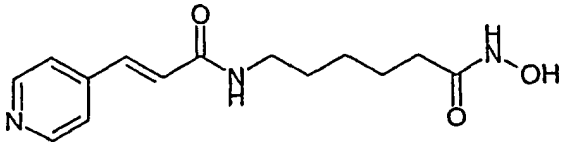
(E)-6-(3-Pyridin-4-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (13q)



[0556] Die Titelverbindung wurde aus (E)-3-(4-Pyridinyl)-2-propensäure (9q) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben. Das Produkt wurde auf Silicagel gereinigt, mobile Phase – Acetonitril – Wasser, 10:1, Ausbeute 34 %, Fp. 92-94 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,09-1,76 (6H, m, CH_2); 2,28 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH_2); 3,16 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,57 (3H, s, CH_3O); 6,81 (1H, d, J = 16,0 Hz, CH); 7,41 (1H, d, J = 16,0 Hz, CH); 7,52 (2H, d, J = 6,0 Hz, C_5H_2N); 8,23 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,61 (2H, d, J = 6,0 Hz, C_5H_2N).

Beispiel 69

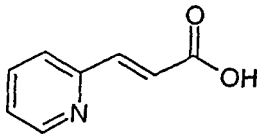
(E)-N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-pyridin-4-ylacrylamidoxalat (PX106521)



[0557] Die Titelverbindung wurde aus (E)-6-(3-Pyridin-4-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (13q) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 beschrieben, und in Ethanol gelöst. Zur Lösung wurde eine Lösung von Oxalsäure (2 Äquivalente) (Sigma-Aldrich) zugesetzt. Der Niederschlag wurde filtriert und aus Methanol kristallisiert. Ausbeute 50 %, Fp. 168-170 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,09-1,69 (6H, m, CH_2); 1,94 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH_2); 3,16 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 6,81 (1H, d, J = 16,0 Hz, CH); 7,38 (1H, d, J = 16,0 Hz, CH); 7,51 (2H, d, J = 6,0 Hz, C_5H_2N); 8,19 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,57 (2H, d, J = 6,0 Hz, C_5H_2N); 10,21 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 2,7 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 6,5:93,5; Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal. ber. für $C_{14}H_{19}N_3O_3 \times (COOH)_2 \times 0{,}25\ H_2O$, %: C 51,68, H 5,83, N 11,30. Gefunden, %: C 51,44, H 5,62, N 11,23.

Beispiel 70

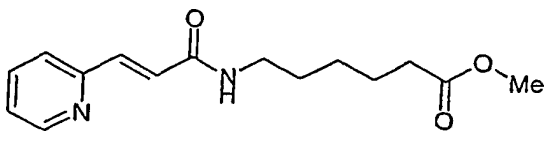
(E)-3-(2-Pyridinyl)-2-propensäure (9r)



[0558] Die Titelverbindung wurde durch die in der Literatur beschriebenen Verfahren aus 2-Pyridincarboxaldehyd (Acros) synthetisiert (Villieras et al. (1983); Vig et al. (1977); Banerji et al. (1984)).

Beispiel 71

(E)-6-(3-Pyridin-2-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (13r)

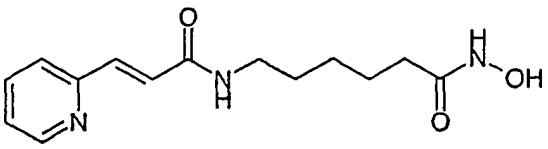


[0559] Die Titelverbindung wurde aus (E)-3-(2-Pyridinyl)-2-propensäure (9r) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (10) als Öl erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 24 beschrieben, Ausbeute 45

%. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,02-1,72 (6H, m, CH_2); 2,28 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,16 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,56 (3H, s, CH_3O); 6,89 (1H, d, J = 15,2 Hz, CH); 7,21-7,42 (1H, m, C_5HN); 7,38 (1H, d, J = 15,2 Hz, CH); 7,49 (1H, dt, J = 1,9 Hz und J = 7,5 Hz, C_5HN); 7,76-7,99 (1H, m, C_5HN); 8,23 (1H, t, J = 5,6 Hz, NH); 8,50-8,74 (1H, m, C_5HN).

Beispiel 72

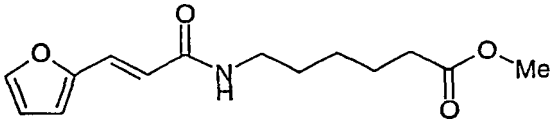
(E)-N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-pyridin-2-ylacrylamidoxalat (PX106528)



[0560] Die Titelverbindung wurde aus (E)-6-(3-Pyridin-2-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (13r) erhalten, und zwar auf dieselbe Weise wie oben in Beispiel 25 und Beispiel 70 beschrieben. Ausbeute 46 %, Fp. 126-128 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,15-1,65 (6H, m, CH_2; 1,94 (2H, t, J = 7,2 Hz, CH_2); 3,16 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 7,08 (1H, d, J = 15,4 Hz, CH); 7,32 (1H, dd, J = 4,8 Hz und J = 6,8 Hz, C_5HN); 7,42 (1H, d, J = 15,4 Hz, CH); 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz, C_5HN); 7,83 (1H, dt, J = 1,8 Hz und J = 7,8 Hz, C_5HN); 8,28 (1H, t, J = 5,5 Hz, NH); 8,60 (1H, d, J = 4,8 Hz, C_5HN); 10,35 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,8 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 8:92; Detektor UV 254 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal, ber. für $C_{14}H_{19}N_3O_3$ × $(CO-OH)_2$ × 0,5 H_2O, %: C 51,06, H 5,89, N 11,16. Gefunden, %: C 50,95, H 5,76, N 11,34.

Beispiel 73

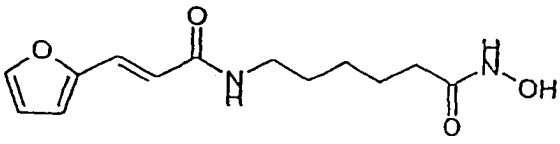
6-{[(E)-3-(2-Furyl)-2-propenoyl]amino}hexanoat (2)



[0561] Zu einer Lösung von 3-Furyl-2-acrylsäure (0,389 g, 2,81 mmol) (Acros) in Dimethylformamid (3 ml) wurde bei Eisbadtemperatur Carbonyldiimidazol (0,490 g, 3,02 mmol) zugesetzt. Das Gemisch wurde 30 min lang gerührt, und dann wurden nacheinander Triethylamin (1,0 ml, 7,17 mmol) und eine Lösung von Methyl-6-aminocapronathydrochlorid (0,500 g, 2,75 mmol) in Dimethylformamid (3 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 0,5 h lang bei Eisbadtemperatur gerührt, wonach das Kühlbad entfernt und das Rühren 20 h lang bei Raumtemperatur fortgesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit Kochsalzlösung (50 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 25 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit Kochsalzlösung, 5 % $NaHCO_3$, Kochsalzlösung, gesättigtem KH_2PO_4 und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand (0,526 g) wurde auf Silicagel (20 g) mit Hexan-Ethylacetat (1,5:8,5) als Eluent chromatographiert, um die reine Titelverbindung zu erhalten (0,423 g, 57 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,22-1,79 (m, 6H); 2,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,17-3,44 (m, 2H); 5,51 (br s, 1H); 6,19 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,44 (dd, J = 3,6 und 1,8 Hz, 1H); 6,53 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Beispiel 74

3-Furan-2-yl-N-(5-hydroxycarbamoylpentyl)acrylamid (PX106491)

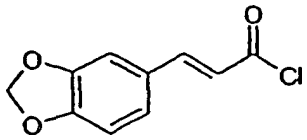


[0562] Zu einer Lösung von 6-{[(E)-3-(2-Furyl)-2-propenoyl]amino}hexanoat (0,200 g, 0,75 mmol) in Methanol (2 ml) wurde eine Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid (0,210 g, 3,02 mmol) in Methanol (3 ml) und NaOH (242 mg, 6,04 mmol) in H_2O (1 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 N HCl auf pH 3 des Reaktionsmediums angesäuert. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 ×

25 ml) extrahiert, und die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand (0,172 g) wurde aus Acetonitril (5 ml) kristallisiert, um die Titelverbindung zu erhalten (0,117 g, 58 %). Fp. 151-152,5 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,15-1,62 (m, 6H); 1,94 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 3,14-3,22 (m, 2H); 6,40 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 6,57 (dd, J = 1,6 und 3,2 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,11 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 8,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 10,34 (s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Zorbax-SB-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1 % (Säulengröße 4,6 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril + 0,1 % H_3PO_4, Gradient von 25 auf 100 %; Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 1,0 mg/ml; Durchflussgeschwindigkeit 1,5 ml/min). Anal. ber. für $C_{13}H_{18}N_2O_4$, %: C 58,64, H 6,81, N 10,52. Gefunden, %: C 58,64, H 6.

Beispiel 90

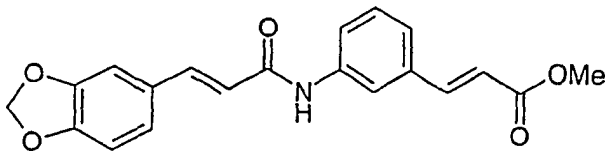
3-Benzo[1,3]dioxol-5-ylacryloylchlorid (2a)



[0563] (Verfahren G2) Zu einer Suspension von 3-Benzo[1,3]dioxol-5-ylacrylsäure (1a) (0,38 g, 1,98 mmol) in Dichlormethan (8,0 ml) wurden Oxalylchlorid (0,62 ml, 7,08 mmol) und ein Tropfen Dimethylformamid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang bei 40 °C gerührt und unter reduziertem Druck eingeengt, um die rohe Titelverbindung zu erhalten (0,41 g, 98 %).

Beispiel 91

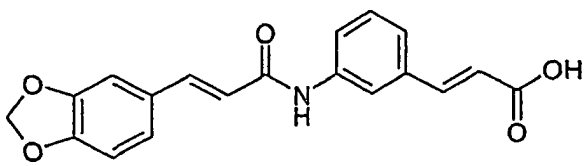
3-[3-[[(E)-3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2-propenyl]amino]phenyl]-(E)-2-propensäuremethylester (3a)



[0564] (Verfahren G3) Eine Lösung von 3-Benzo[1,3]dioxol-5-ylacryloylchlorid (2a) (0,41g, 1,95 mmol) in Tetrahydrofuran (8,0 ml) wurde zu einem Gemisch aus m-Aminophenylacrylsäuremethylester (0,35 g, 1,97 mmol) in Tetrahydrofuran (12,0 ml) und $NaHCO_3$ (0,25g, 3,00 mmol) in Wasser (7,0 ml) zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und aktionsgemisch eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und 2 N HCl verteilt. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und gesättigtem NaCl gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde auf Silicagel mit Dichlormethan-Methanol (40:1, Vol./Vol.) als Eluent chromatographiert. Das erhaltene Produkt wurde mit Diethylether gewaschen, um die Titelverbindung zu erhalten (0,50 g, 71 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 3,73 (3H, s); 6,09 (2H, s); 6,49 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,67 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,89-7,83 (8H, m); 7,98 (1H, br s); 10,23 ppm (1H, br s).

Beispiel 92

3-[3-[[(E)-3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2-propenyl]amino]phenyl]-(E)-2-propensäure (4a)

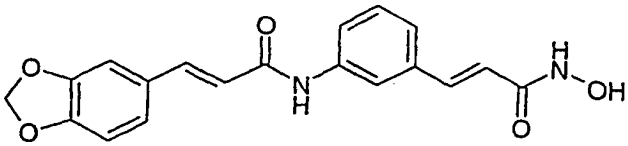


[0565] (Verfahren G4) Eine 1N NaOH-Lösung (2,56 ml, 2,56 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[3-[[(E)-3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2-propenyl]amino]phenyl]-(E)-2-propensäuremethylester (3a) (0,30g, 0,85 mmol) in Tetrahydrofuran (4,0 ml) zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt.

Die wässrige Phase wurde mit einer 2N HCl-Lösung angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und gesättigtem NaCl gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde mit Diethylether gewaschen. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (0,24 g, 84 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 6,09 (2H, s); 6,43 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,60 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,89-7,76 (8H, m); 7,92 (1H, br s); 10,16 (1H, br s); 12,38 ppm (1H, br s).

Beispiel 93

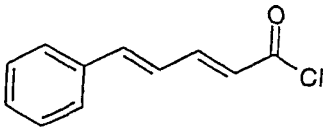
(E)-3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-{3-[(E)-3-(hydroxyamino)-3-oxo-1-propenyl]phenyl}-2-propenamid (5a) (PX117711)



[0566] (Verfahren G5) Zu einer Lösung von 3-[3-[[(E)-3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2-propenyl]amino]phenyl]-(E)-2-propensäure (4a) (0,24 g, 0,71 mmol) in Tetrahydrofuran (5,0 ml) wurden bei einer Temperatur von 0 °C iso-Butylchlorformiat (0,1 ml, 0,80 mmol) und Triethylamin (0,12 ml, 0,88 mmol) zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde 15 min lang gerührt. Zu einer Lösung von KOH (0,084 g, 1,43 mmol) in Methanol (0,40 ml) wurde bei 0 °C Hydroxylaminhydrochlorid (0,10 g, 1,43 mmol) in Methanol (1,0 ml) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 15 min lang gerührt. Das ausgefällte KCl wurde entfernt, und das Filtrat wurde zur ersten Lösung zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt, und dann wurde das Gemisch zwischen 1N KH_2PO_4 und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigtem NaCl gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mit heißem Ethylacetat und heißem Methanol gewaschen, um die Titelverbindung zu erhalten (0,13 g, 52 %). Fp. 128 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 6,49 (d, 1H, J = 16,0 Hz); 6,67 (d, 1H, J = 16,0 Hz); 6,87-7,76 (m, 8H); 7,98 (br s, 1H); 9,03 (br s, 1H); 10,18 (br s, 1H); 10,80 (br s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 3,2 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 50:50; Probenkonzentration 0,5 mg/ml; Durchflussgeschwindigkeit 1,0 ml/min; Detektor UV 254 nm). Anal. ber. für $C_{19}H_{16}N_2O_5 \cdot H_2O$, %: C 61,62, H 4,90, N 7,56. Gefunden, %: C 61,93, H 5,03, N 7,24.

Beispiel 94

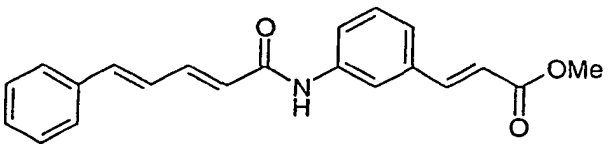
5-Phenyl-(2E,4E)-pentadienoylchlorid (2b)



[0567] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (G2) wurde die Titelverbindung aus 5-Phenyl-(2E,4E)-pentadiensäure (1b) und Oxalylchlorid erhalten, wobei die Ausbeute des Rohprodukts ca. 100 % betrug (gelbes Öl).

Beispiel 95

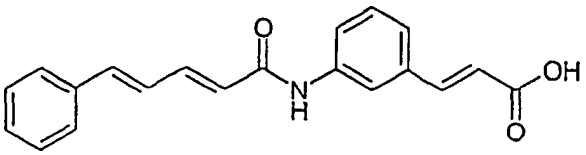
3-[3-[[(2E,4E)-1-Oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propensäuremethylester (3b)



[0568] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (G3) wurde die Titelverbindung aus 5-Phenyl-(2E,4E)-pentadienoylchlorid (2b) und 3-(3-Aminophenyl)acrylsäuremethylester als weißer Feststoff erhalten, Ausbeute 67 %. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 3,74 (3H, s); 6,35 (1H, d, J = 15,0 Hz); 6,53 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,00-7,15 (2H, m); 7,28-7,73 (10H, m); 7,95 (1H, s); 10,24 (1H, s).

Beispiel 96

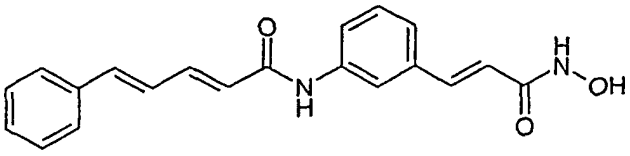
3-[3-[[(2E,4E)-1-Oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propensäure (4b)



[0569] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (G4) wurde die Titelverbindung aus 3-[3-[[(2E,4E)-1-Oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propensäuremethylester (3b) und Natriumhydroxid erhalten, wobei die Ausbeute des Rohprodukts ca. 87 % betrug. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 6,35 (1H, d, J = 15,4 Hz); 6,44 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,02 (1H, m); 7,30-7,55 (8H, m); 7,58-7,80 (2H, m); 7,96 (1H, s); 10,22 (1H, s), 12,48 (1H, br s).

Beispiel 97

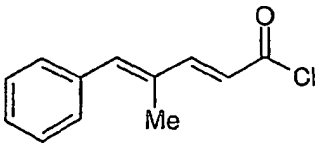
N-{3-[(E)-3-(Hydroxyamino)-3-oxo-1-propenyl]phenyl}-5-phenyl-(2E,4E)-pentadienamid (5b) (PX117706)



[0570] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (G5) wurde die Titelverbindung aus 3-[3-[[(2E,4E)-1-Oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propensäure (4b), Isobutylchlorformiat und Hydroxylaminhydrochlorid erhalten, Ausbeute 27 %. Fp. 192 °C (Zers.). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 6,38 (d, 1H, J = 14,6 Hz); 6,45 (d, 1H, J = 15,2 Hz); 6,99-7,19 (m, 2H); 7,20-7,52 (m, 7H); 7,55-7,68 (m, 3H); 8,01 (s, 1H); 9,09 (s, 1H); 10,28 (s, 1H); 10,84 (s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Zorbax-SB-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 8 % (die Gegenwart anderer Z,E-Isomere in geringen Mengen ist möglich) (Säulengröße 4,6 × 150 mm; mobile Phase Methanol – 0,1 % H_3PO_4; Gradient von 50:50 bis 90:10; Detektor UV 270 nm; Durchflussgeschwindigkeit 1,5 ml/min; Probenkonzentration 0,15 mg/ml). Anal. ber. für $C_{20}H_{18}N_2O_3 \cdot 0{,}25$ EtOAc, %: C 70,77, H 5,66, N 7,86. Gefunden, %: C 70,77, H 5,59, N 7,65.

Beispiel 98

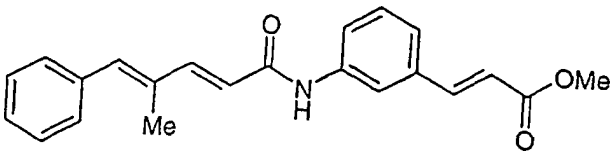
5-Phenyl-4-methyl-(2E,4E)-pentadienoylchlorid (2c)



[0571] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (G2) wurde die Titelverbindung aus 5-Phenyl-4-methyl-(2E,4E)-pentadiensäure (1 c) und Oxalylchlorid erhalten, wobei die Ausbeute des Rohprodukts ca. 100 % betrug (gelbes Öl).

Beispiel 99

3-[3-[[(2E,4E)-4-Methyl-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propensäuremethylester (3c)

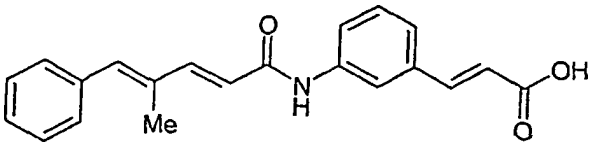


[0572] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (G3) wurde die Titelverbindung aus 5-Phenyl-4-methyl-(2E,4E)-pentadienoylchlorid (2c) und 3-(3-Aminophenyl)acrylsäuremethylester als weißer Feststoff erhal-

ten, Ausbeute 58 %.

Beispiel 100

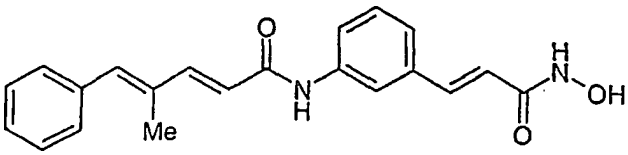
3-[3-[[(2E,4E)-4-Methyl-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propensäure (4c)



[0573] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (G4) wurde die Titelverbindung aus 3-[3-[[(2E,4E)-4-Methyl-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propensäuremethylester (3c) und Natriumhydroxid erhalten, wobei die Ausbeute des Rohprodukts ca. 79 % betrug.

Beispiel 101

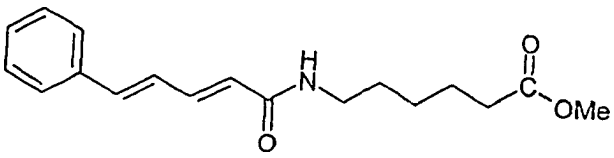
N-{3-[(E)-3-(Hydroxyamino)-3-oxo-1-propenyl]phenyl}-4-methyl-5-phenyl-(2E,4E)-pentadienamid (5c) (PX117707)



[0574] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (G5) wurde die Titelverbindung aus 3-[3-[[(2E,4E)-4-Methyl-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propensäure (4c), Isobutylchlorformiat und Hydroxylaminhydrochlorid erhalten, Ausbeute 45 %. Fp. 145-148 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 2,07 (s, 3H); 6,35 (d, 1H, J = 15,5 Hz); 6,44 (d, 1H, J = 15,7 Hz); 7,00 (s, 1H); 7,19-7,49 (m, 9H); 7,61 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 8,01 (s, 1H); 9,09 (s, 1H); 10,26 (s, 1H); 10,84 (s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Zorbax-SB-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 7,7 % (die Gegenwart anderer Z,E-Isomere in geringen Mengen ist möglich) (Säulengröße 4,6 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 50:50; Detektor UV 270 nm; Durchflussgeschwindigkeit 1,25 ml/min; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal. ber. für $C_{21}H_{20}N_2O_3 \cdot 0{,}3$ EtOAc, %: C 71,14, H 6,02, N 7,47. Gefunden, %: C 70,91, H 5,93, N 7,42.

Beispiel 118

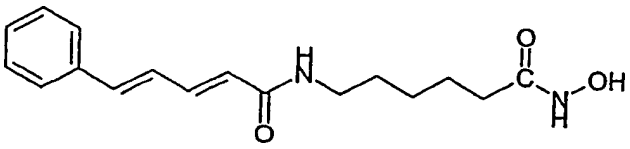
(2E)(4E)-6-(5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)hexansäuremethylester (3/1)



[0575] (Verfahren J1A) 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,36 g, 2,2 mmol) wurde zu einer Lösung von 5-Phenylpenta-2E,4E-diensäure (1/1) (0,35 g, 2 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Zum Gemisch wurden Triethylamin (0,30 g, 3,0 mmol) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) (0,40 g, 2,2 mmol) zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde 6 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, zum Rückstand wurde Wasser (15 ml) zugesetzt, und der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Titelverbindung (0,36 g, 60 %) wurde als weißer Feststoff erhalten. Fp. 125-127 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,05-1,72 (6H, m, CH_2); 2,29 (2H, t, J = 7,3 Hz, CH_2); 3,12 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,58 (3H, s, CH_3); 6,12 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,91-7,16 (2H, m, CH-CH); 7,23-7,66 (6H, m, C_6H_5, CH); 8,05 (1H, t, J = 5,8 Hz, NH).

Beispiel 119

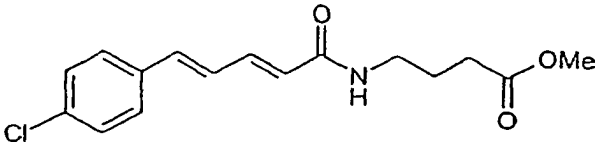
(2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (4/1) (PX105553)



[0576] (Verfahren J1B) Eine Lösung von Natriummethylat (6 mmol) in Methanol (5 ml) wurde zu einer Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid (0,28 g, 4 mmol) in Methanol (8 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 10 min lang gerührt, und der Niederschlag wurde abfiltriert. (2E)(4E)-6-(5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)hexansäuremethylester (3/1) (0,30 g, 1 mmol) wurde zum Filtrat zugesetzt, und das Gemisch wurde bis zur vollständigen Lösung erhitzt. Das resultierende Gemisch wurde 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in Wasser (10 ml) gelöst und mit 3 % HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol kristallisiert. Die Titelverbindung (0,23 g, 66 %) wurde als weißer Feststoff erhalten. Fp. 160-161 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,05-1,69 (6H, m, CH_2); 1,81-2,07 (2H, m, CH_2); 3,12 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 6,14 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,89-7,14 (2H, m, CH-CH); 7,23-7,65 (6H, m, C_6H_5, CH); 8,05 (1H, t, J = 6,0 Hz, NH); 8,63 (1H, s, NH), 10,34 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 30:70; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,1 mg/ml). Anal. ber. für $C_{17}H_{22}N_2O_3$: C 65,68; H 6,61; N 10,21. Gefunden: C 65,63; H 6,60; N 10,17.

Beispiel 122

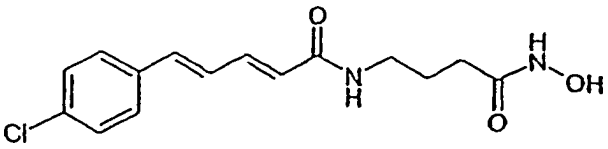
4-[(2E)(4E)-5-(4-Chlorphenyl)penta-2,4-dienoylamino]buttersäuremethylester (3/3)



[0577] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 5-(4-Chlorphenyl)penta-2E,4E-diensäure (1/3) und Methyl-4-aminobutyrathydrochlorid (2a) erhalten. Ausbeute (66 %), Fp. 140-142 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,38-1,87 (2H, m, CH_2); 2,25 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,09 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2); 3,55 (3H, s, CH_3); 6,05 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,61-7,32 (3H, m, CH=CH-CH); 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz, C_6H_2); 7,49 (2H, d, J = 8,0 Hz, C_6H_2); 7,98 (1H, t, J = 5,3 Hz, NH).

Beispiel 123

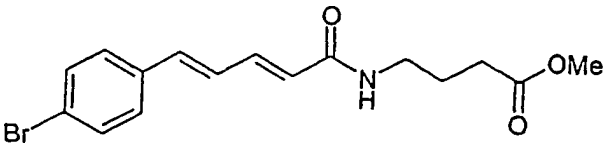
(2E)(4E)-5-(4-Chlorphenyl)penta-2,4-diensäure(3-hydroxycarbamoylpropyl)amid (4/3) (PX105845)



[0578] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 58 %, Fp. 164-166 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,41-1,85 (2H, m, CH_2); 2,01 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,61 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2); 6,16 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,72-7,29 (3H, m, CH=CH-CH); 7,38 (2H, d, J = 7,6 Hz, C_6H_2); 7,56 (2H, d, J = 7,6 Hz, C_6H_2); 8,09 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,69 (1H, br s, NH), 10,38 (1H, br s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen < 1 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 25:75; Detektor UV 220 nm; Probenkonzentration 0,33 mg/ml). Anal. ber. für $C_{15}H_{17}ClN_2O_3$: C 58,35; H 5,55; N 9,07. Gefunden: C 57,99; H 5,50; N 8,87.

Beispiel 124

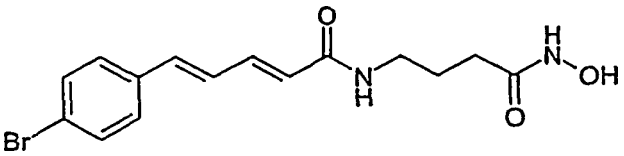
4-[(2E)(4E)-5-(4-Bromphenyl)penta-2,4-dienoylamino]buttersäuremethylester (3/4)



[0579] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 5-(4-Bromphenyl)penta-2E,4E-diensäure (1/4) und Methyl-4-aminobutyrathydrochlorid (2a) erhalten. Ausbeute 56 %, Fp. 149-151 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,40-1,86 (2H, m, CH_2); 2,30 (2H, t, J = 6,9 Hz, CH_2); 3,27 (2H, q, J = 5,9 Hz, CH_2); 3,58 (3H, s, CH_3); 6,12 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,70-7,41 (3H, m, CH=CH-CH); 7,57 (4H, s, C_6H_4); 8,10 (1H, t, J = 5,0 Hz, NH).

Beispiel 125

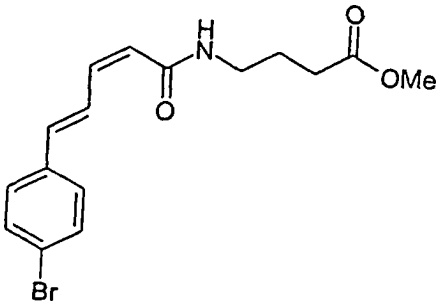
(2E)(4E)-5-(4-Bromphenyl)penta-2,4-diensäure-(3-hydroxycarbamoylpropyl)amid (4/4) (PX105816)



[0580] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 63 %, Fp. 173-175 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,38-1,83 (2H, m, CH_2); 1,98 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 2,93-3,28 (2H, m, CH_2); 6,14 (1H, d, J = 14,9 Hz, CH); 6,72-7,38 (3H, m, CH=CH-CH); 7,54 (4H, s, C_6H_4); 8,07 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,72 (1H, br s, NH), 10,18 (1H, br s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen < 1 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 40:60; Detektor UV 220 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal. ber. für $C_{15}H_{17}BrN_2O_3$: C 51,01; H 4,85; N 7,93. Gefunden: C 50,87, H 4,83; N 7,83.

Beispiel 126

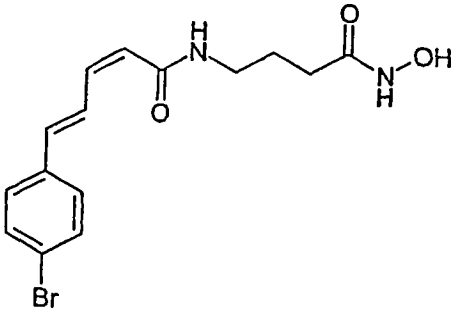
4-[(2Z)(4E)-5-(4-Bromphenyl)penta-2,4-dienoylamino]buttersäuremethylester (3/5)



[0581] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 5-(4-Bromphenyl)penta-2Z,4E-diensäure (1/5) und Methyl-4-aminobutyrathydrochlorid (2a) erhalten. Ausbeute 56 %, Fp. 74-76 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,42-1,85 (2H, m, CH_2); 2,15 (2H, t, J = 6,8 Hz, CH_2); 3,15 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2); 3,56 (3H, s, CH_3); 5,83 (1H, d, J = 11,1 Hz, CH); 6,58 (1H, t, J = 11,0 Hz, CH); 6,75 (1H, d, J = 16,0 Hz, CH); 7,38 (2H, d, J = 7,0 Hz, C_6H_2); 7,55 (2H, d, J = 7,0 Hz, C_6H_2); 8,26 (1H, dd, J = 11,0 Hz und 16,0 Hz, CH); 8,12 (1H, t, J = 5,2 Hz, NH).

Beispiel 127

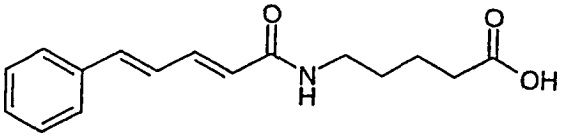
(2Z)(4E)-5-(4-Bromphenyl)penta-2,4-diensäure-(3-hydroxycarbamoylpropyl)amid (4/5) (PX105846)



[0582] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 79 %, Fp. 172-174 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,41-1,83 (2H, m, CH_2); 1,98 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,12 (2H, q, J = 5,4 Hz, CH_2); 5,78 (1H, d, J = 11,2 Hz, CH); 6,56 (1H, t, J = 11,0 Hz, CH); 6,72 (1H, d, J = 15,8 Hz, CH); 7,36 (2H, d, J = 7,0 Hz, C_6H_2); 7,54 (2H, d, J = 7,0 Hz, C_6H_2); 8,24 (1H, dd, J = 11,0 Hz und 15,8 Hz, CH); 8,09 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,65 (1H, br s, NH), 10,32 (1H, br s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,3 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 220 nm; Probenkonzentration 1,0 mg/ml). Anal. ber. für $C_{15}H_{17}BrN_2O_3$: C 51,01; H 4,85; N 7,93. Gefunden: C 50,91; H 4,74; N 7,84.

Beispiel 128

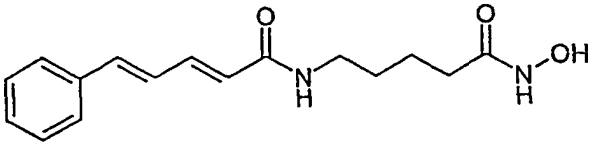
6-[(2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino]pentansäuremethylester (3/6)



[0583] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 5-Phenylpenta-2E,4E-diensäure (1/6) und Methyl-5-aminopentanoathydrochlorid (2b) erhalten. Ausbeute 71 %, Fp. 113-115 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,05-1,72 (6H m, CH_2); 2,29 (2H, t, J = 7,1 Hz, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,58 (3H, s, CH_3); 6,11 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,61-7,74 (8H, m, C_6H_5CH=CH-CH); 8,07 (1H, t, J = 5,2 Hz, NH).

Beispiel 129

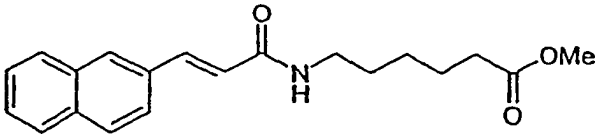
(2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-diensäure-(4-hydroxycarbamoylbutyl)amid (4/6) (PX105832)



[0584] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 77 %, Fp. 168-170 °C. ^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,01-1,72 (4H, m, CH_2); 1,72-2,09 (2H, m, CH_2); 2,94-3,36 (2H, m, CH_2N); 6,12 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH); 6,61-7,74 (8H, m, C_6H_5CH=CH-CH); 8,05 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,72 (1H, s, NH), 10,29 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,5 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 30:70; Detektor UV 254 nm; Probenkonzentration 0,08 mg/ml). Anal. ber. für $C_{16}H_{20}N_2O_3$: C 66,65; H 7,00; N 9,72. Gefunden: C 67,15; H 7,18; N 9,33.

Beispiel 134

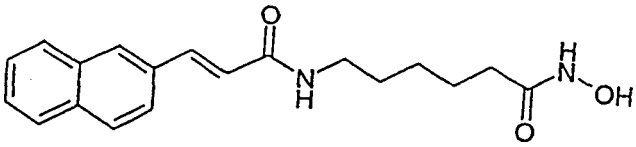
6-(E-3-Naphthalin-2-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (3/10)



[0585] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 3-Naphthalin-2-ylacrylsäure (1/10) and Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 94 %, Fp. 74-76 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,10-1,78 (6H, m, CH_2); 2,25 (2H, t, J = 6,5 Hz, CH_2); 3,21 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2N); 3,58 (3H, s, CH_3); 6,78 (1H, d, J = 15,5 Hz, CH); 7,46-8,23 (9H, m, $C_{10}H_7$, CH, NH).

Beispiel 135

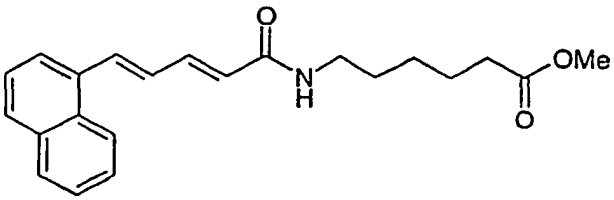
E-N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-naphthalin-2-ylacrylamid (4/10) (PX116232)



[0586] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 74 %, Fp. 161-163 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,07-1,74 (6H, m, CH_2); 1,81-2,14 (2H, nicht aufgel. t, CH_2); 3,03-3,41 (2H, m, CH_2N); 6,74 (1H, d, J = 16,0 Hz, CH); 7,43-8,21 (9H, m, $C_{10}H_7$, CH, NH); 8,63 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen < 1 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,125 mg/ml). Anal. ber. für $C_{19}H_{22}N_2O_5 \cdot H_2O$: C 66,26; H 7,02; N 8,13. Gefunden: C 66,51; H 7,11; N 8,01.

Beispiel 136

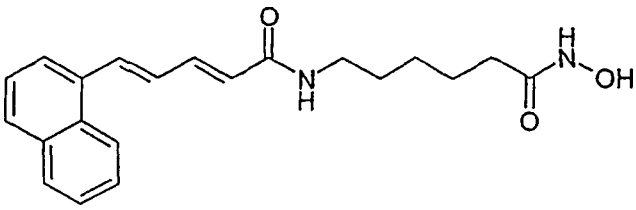
6-[(2E)(4E)-5-Naphthalin-1-ylpenta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (3/11)



[0587] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 5-Naphthalin-1-ylpenta-2E,4E-diensäure (1/11) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 77 %, Fp. 131-134 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,01-1,78 (6H, m, CH_2); 1,96 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,18 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2N); 3,57 (3H, s, CH_3); 6,24 (1H, d, J = 16,0 Hz, CH); 6,87-7,47 (2H, m, CH=CH); 7,47-7,71 (3H, m, $C_{10}H_3$); 7,71-8,18 (5H, m, $C_{10}H_3$, CH, NH); 8,18-8,45 (1H, m, $C_{10}H$).

Beispiel 137

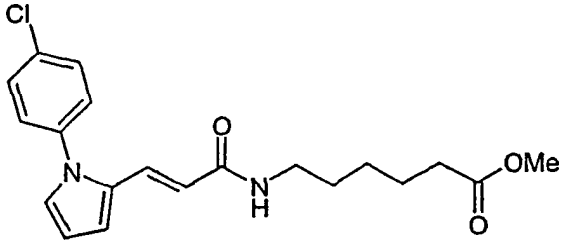
(2E)(4E)-5-Naphthalin-1-ylpenta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (4/11) (PX117237)



[0588] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 71 %, Fp. 143-145 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,01-1,78 (6H, m, CH_2); 1,96 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,18 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2N); 6,24 (1H, d, J = 16,0 Hz, CH); 6,87-7,47 (2H, m, CH=CH); 7,47-7,71 (3H, m, $C_{10}H_3$); 7,71-8,18 (5H, m, $C_{10}H_3$, CH, NH); 8,18-8,45 (1H, m, $C_{10}H$); 8,72 (1H, s, NH), 10,31 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 2,5 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal. ber. für $C_{21}H_{24}N_2O_3$: C 71,57; H 6,86; N 7,95. Gefunden: C 71,38; H 6,91; N 7,98.

Beispiel 138

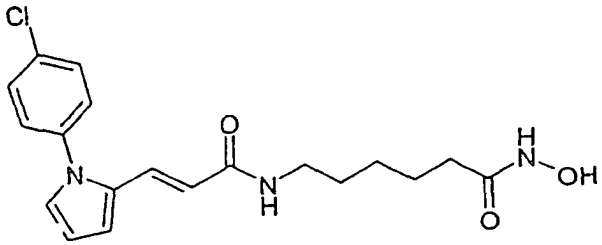
6-{E-3-[1-(4-Chlorphenyl)-1H-pyrrol-2-yl]acryloylamino}hexansäuremethylester (3/12)



[0589] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 3-[1-(4-Chlorphenyl)-1H-pyrrol-2-yl]acrylsäure (1/12) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 81 %, ein Öl. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,02-1,72 (6H, m, CH_2); 2,28 (2H, t, J = 6,7 Hz, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2N); 3,57 (3H, s, CH_3); 6,26-6,46 (1H, m, C_4HN); 6,33 (1H, d, J = 15,5 Hz, CH); 6,60-6,78 (1H, m, C_4HN); 7,09 (1H, d, J = 15,5 Hz, CH); 7,10-7,25 (1H, m, C_4HN); 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz, C_6H_2); 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz, C_6H_2); 7,95 (1H, t, J = 5,0 Hz, NH).

Beispiel 139

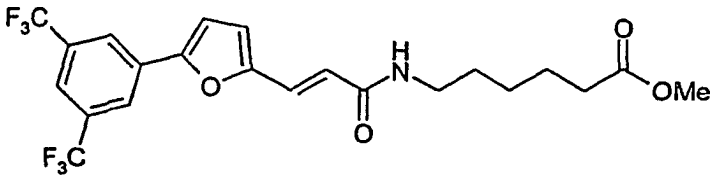
E-3-[1-(4-Chlorphenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-N-(5-hydroxycarbamoylpentyl)acrylamid (4/12) (PX116235)



[0590] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 85 %, Fp. 167-169 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,01-1,69 (6H, m, CH_2); 1,78-2,07 (2H, m, CH_2); 3,12 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 6,27-6,45 (1H, m, C_4HN); 6,31 (1H, d, J = 15,4 Hz, CH); 6,63-6,76 (1H, m, C_4HN); 7,07 (1H, d, J = 15,4 Hz, CH); 7,08-7,23 (1H, m, C_4HN); 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz, C_6H_2); 7,63 (2H, d, J = 8,4 Hz, C_6H_2); 7,93 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,65 (1H, s, NH), 10,33 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 2,8 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,4 mg/ml). Anal. ber. für $C_{19}H_{22}ClN_3O_3$: C 60,72; H 5,90; N 11,18. Gefunden: C 60,69; H 5,87; N 11,27.

Beispiel 140

6-{3-[5-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)furan-2-yl]acryloylamino}hexansäuremethylester (3/13)

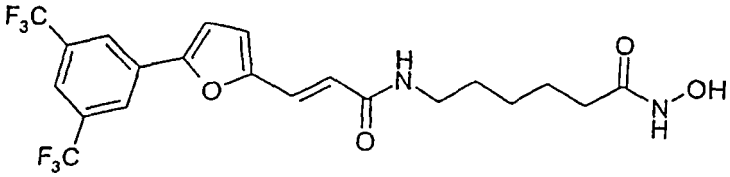


[0591] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 3-[5(3,5-Bistriflu-

ormethylphenyl)furan-2-yl]acrylsäure (1/13) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 73 %, weißer Feststoff. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,07-1,85 (6H, m, CH_2); 2,33 (2H, t, J = 6,6 Hz, CH_2); 3,42 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,68 (3H, s, CH_3); 5,82 (1H, br t, J = 5,6 Hz, NH); 6,51 (1H, d, J = 15,7 Hz, CH=); 6,62 (1H, d, J = 3,4 Hz, CH=); 6,88 (1H, d, J = 3,4 Hz, CH=); 7,46 (1H, d, J = 15,7 Hz, CH=); 7,77 (1H, s, C_6H); 8,08 (2H, s, C_6H_2).

Beispiel 141

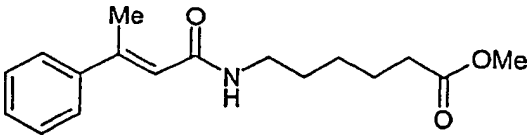
(E)-3-{5-[3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}-N-[6-(hydroxyamino)-6-oxohexyl]-2-propenamid (4/13) (PX117224)



[0592] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 61 %, Fp. 186 °C (Zers.). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,20-1,36 (m, 2H); 1,36-1,58 (m, 4H); 1,95 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 3,08-3,23 (m, 2H); 6,64 (d, 1H, J = 15,7 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 3,4 Hz); 7,27 (d, 1H, J = 15,7 Hz); 7,56 (d, 1H, J = 3,4 Hz); 8,04 (s, 1H); 8,21 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 8,37 (s, 2H); 8,66 (d, 1H, J = 1,6 Hz); 10,34 (s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_8-Säule: Verunreinigungen < 1 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 50:50; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,15 mg/ml). Anal. ber. für $C_{21}H_{20}F_6N_2O_4$: C 52,73; H 4,21; N 5,86. Gefunden: C 52,75; H 4,11; N 5,82.

Beispiel 142

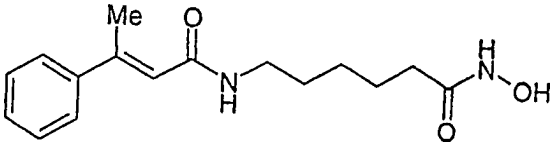
6-(E-3-Phenylbut-2-enoylamino)hexansäuremethylester (3/14)



[0593] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 3-Phenylbut-2E-ensäure (1/14) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 51 %, Fp. 131-133 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 0,93-1,66 (6H, m, CH_2); 2,29 (2H, t, J = 6,5 Hz, CH_2); 2,47 (3H, c, CH_3, überlappt mit DMSO); 3,09 (2H, q, J = 5,5 Hz, CH_2N); 6,18 (1H, s, CH); 7,07-7,65 (5H, m, C_6H_5), 7,97 (1H, t, J = 5,5, NH).

Beispiel 143

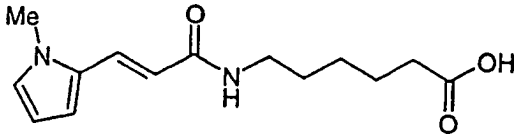
E-3-Phenylbut-2-ensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (4/14) (PX117254)



[0594] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 82 %, Fp. 131-133 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 0,83-1,69 (6H, m, CH_2); 1,78-2,12 (2H, m, CH_2); 2,47 (3H, c, CH_3, überlappt mit DMSO); 2,89-3,34 (2H, m, CH_2N); 6,23 (1H, s, CH); 7,05-7,62 (5H, m, C_6H_5); 7,97 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,76 (1H, br s, NH), 10,31 (1H, br s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen < 1 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 30:70; Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 0,1 mg/ml). Anal. ber. für $C_{16}H_{22}N_2O_3$: C 66,19; H 7,64; N 9,65. Gefunden: C 66,19; H 7,66; N 9,68.

Beispiel 144

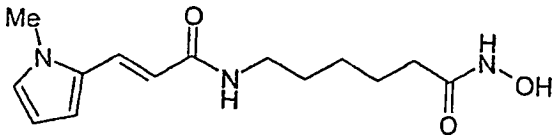
6-[E-3-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)acryloylamino]hexansäuremethylester (3/15)



[0595] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 3-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)acrylsäure (1/5) and Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 64 %, ein Öl. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,03-1,74 (6H, m, CH_2); 2,29 (2H, t, J = 6,5 Hz, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2N); 3,58 (3H, s, CH_3); 3,65 (3H, s, CH_3); 6,05 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 3,8 Hz, CH); 6,27 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 6,47 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 3,8 Hz, CH); 6,87 (1H, t, J = 2,0 Hz, CH); 7,32 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH); 7,87 (1H, t, J = 5,0 Hz, NH).

Beispiel 145

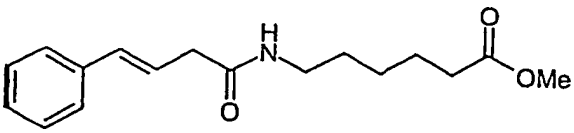
E-3-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(5-hydroxycarbamoylpentyl)acrylamid (4/15) (PX117239)



[0596] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 48 %, Fp. 103-105 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,05-1,72 (6H, m, CH_2); 1,94 (2H, t, J = 6,5 Hz, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 5,7 Hz, CH_2N); 3,66 (3H, s, CH_3); 6,07 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 3,8 Hz, CH); 6,27 (1H, d, J = 16,0 Hz, CH); 6,49 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 3,8 Hz, CH); 6,89 (1H, t, J = 2,0 Hz, CH); 7,16 (1H, d, J = 16,0 Hz, CH); 7,89 (1H, t, J = 5,0 Hz, NH); 8,65 (1H, s, NH), 10,34 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 3 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 20:80; Detektor UV 220 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal. ber. für $C_{14}H_{21}N_3O_3$: C 60,20; H 7,58; N 15,04. Gefunden: C 60,07; H 7,54; N 15,20.

Beispiel 146

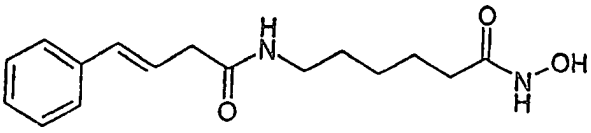
6-(E-4-Phenylbut-2-enoylamino)hexansäuremethylester (3/16)



[0597] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 4-Phenylbut-2E-ensäure (1/16) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 49 %, Fp. 49-51 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 0,98-1,70 (6H, m, CH_2); 2,25 (2H, t, J = 6,7 Hz, CH_2); 2,91-3,13 (4H, m, CH_2); 3,57 (3H, s, CH_3); 6,09-6,58 (2H, m, CH=CH); 7,03-7,75 (5H, m, C_6H_5); 7,85 (1H, nicht aufgel. t, NH).

Beispiel 147

E-4-Phenylbut-2-ensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (4/16) (PX116211)

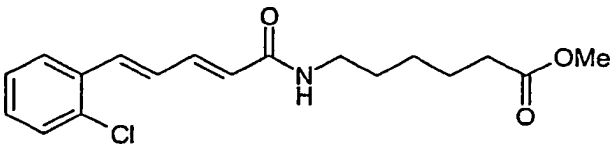


[0598] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 52 %, Fp. 126-128 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,01-1,65 (6H, m, CH_2); 1,92 (2H, t, J = 6,8 Hz, CH_2); 2,90-3,11 (4H, m, CH_2); 6,12-6,63 (2H, m, CH=CH); 7,05-7,72 (5H, m, C_6H_5); 7,83 (1H, nicht aufgel. t, NH); 8,61

(1H, br s, NH), 10,29 (1H, br s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen < 1 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 254 nm; Probenkonzentration 0,8 mg/ml). Anal. ber. für $C_{16}H_{22}N_2O_3$: C 66,19; H 7,64; N 9,65. Gefunden: C 66,18; H 7,74; N 9,56.

Beispiel 148

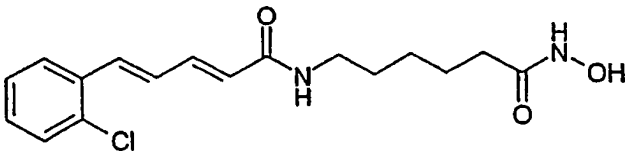
4-[(2E)(4E)-5-(2-Chlorphenyl)penta-2,4-dienoylamino]buttersäuremethylester (3/17)



[0599] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 5-(2-Chlorphenyl)penta-2E,4E-diensäure (1/17) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 61 %, Fp. 110-112 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,10-1,70 (6H, m, CH_2); 2,29 (2H, t, J = 6,5 Hz, CH_2); 3,16 (2H, q, J = 5,7 Hz, CH_2N); 3,56 (3H, s, CH_3); 6,25 (1H, d, J = 15,7 Hz, CH); 7,03-7,64 (6H, m, CH=CH-CH, C_6H_3); 7,72-7,96 (1H, m, C_6H); 8,09 (1H, d, J = 5,7 Hz, NH).

Beispiel 149

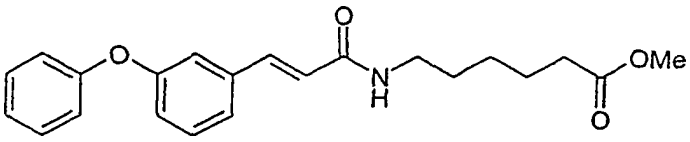
(2E)(4E)-5-(2-Chlorphenyl)penta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (4/17) (PX117255)



[0600] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 87 %, Fp. 129-131 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,05-1,67 (6H, m, CH_2); 1,95 (2H, t, J = 6,6 Hz, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 6,22 (1H, d, J = 15,8 Hz, CH); 7,01-7,61 (6H, m, CH=CH-CH, C_6H_3); 7,74-7,94 (1H, m, C_6H); 8,07 (1H, d, J = 5,5 Hz, NH); 8,61 (1H, s, NH), 10,29 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 2,5 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 40:60; Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 0,7 mg/ml). Anal. ber. für $C_{17}H_{21}ClN_2O_3$: C 60,62; H 6,28; N 8,32. Gefunden: C 60,37; H 6,22; N 8,07.

Beispiel 150

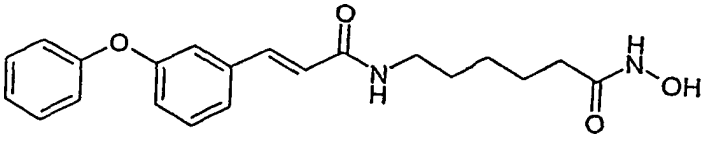
6-[E-3-(3-Phenoxyphenyl)acryloylamino]hexansäuremethylester (3/18)



[0601] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 3-(3-Phenoxyphenyl)acrylsäure (1/18) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 84 %, ein Öl. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,01-1,71 (6H, m, CH_2); 2,29 (2H, t, J = 6,6 Hz, CH_2); 3,18 (2H, q, J = 5,7 Hz, CH_2N); 3,59 (3H, s, CH_3); 6,53 (1H, d, J = 15,7 Hz, CH); 6,78-7,60 (10H, m, C_6H_5, CH); 8,01 (1H, t, J = 5,2 Hz, NH).

Beispiel 151

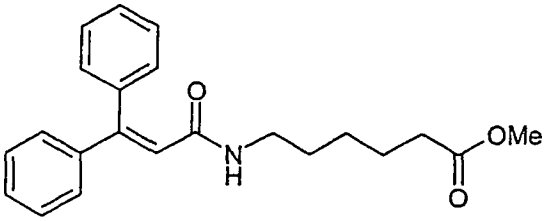
E-N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-(3-phenoxyphenyl)acrylamid (4/18) (PX117430)



[0602] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 45 %, Fp. 113-115 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,03-1,68 (6H, m, CH_2); 1,93 (2H, t, J = 6,5 Hz, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 6,57 (1H, d, J = 15,8 Hz, CH); 6,81-7,58 (10H, m, C_6H_5, CH); 8,04 (1H, t, J = 5,3 Hz, NH); 8,79 (1H, s, NH), 10,33 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 45:55; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal. ber. für $C_{21}H_{24}N_2O_4$: C 68,46; H 6,57; N 7,60. Gefunden: C 68,28; H 6,57; N 7,60.

Beispiel 152

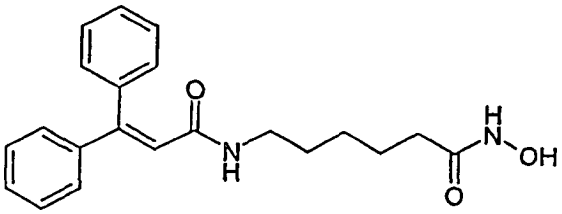
6-(E-3,3-Diphenylacryloylamino)hexansäuremethylester (3/19)



[0603] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 3,3-Diphenylacrylsäure (1/19) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 82 %, ein Öl. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 0,91-1,70 (6H, m, CH_2); 2,30 (2H, t, J = 6,9 Hz, CH_2); 3,01 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2N); 3,59 (3H, s, CH_3); 6,45 (1H, s, CH); 7,03-7,50 (10H, m, C_6H_5); 7,80 (1H, t, J = 5,0 Hz, NH).

Beispiel 153

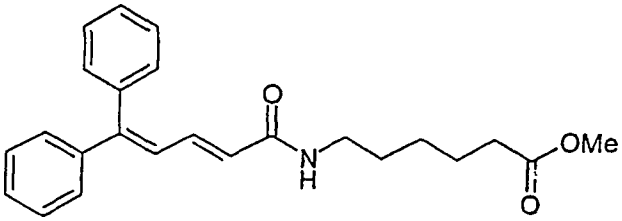
E-N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3,3-diphenylacrylamid (4/19) (PX117436)



[0604] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 63 %, Fp. 123-125 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 0,90-1,63 (6H, m, CH_2); 2,01 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 2,97 (2H, q, J = 5,5 Hz, CH_2N); 6,43 (1H, s, CH); 7,01-7,47 (10H, m, C_6H_5); 7,78 (1H, t, J = 5,0 Hz, NH); 8,63 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 30:70; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal. ber. für $C_{21}H_{24}N_2O_3$: C 71,57; H 6,86; N 7,95. Gefunden: C 71,56; H 6,87; N 7,98.

Beispiel 154

2E-6-(5,5-Diphenylpenta-2,4-dienoylamino)hexansäuremethylester (3/20)

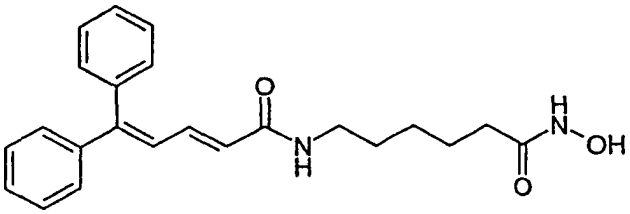


[0605] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 5,5-Diphenylpenta-2E,4-diensäure (1/20) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 84 %, ein Öl. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,00-1,61 (6H, m, CH_2); 2,25 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 3,06 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 3,59 (3H, s, CH_3); 6,16-6,36 (1H, m, CH); 6,86-7,04 (2H, m, CH-CH); 7,11-7,60 (5H, m, C_6H_5); 8,03 (1H,

t, J = 5,5 Hz, NH).

Beispiel 155

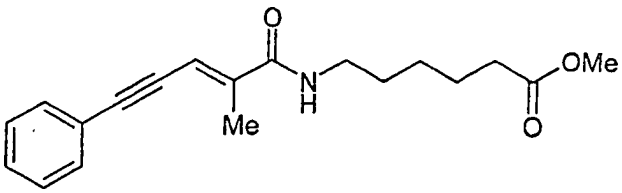
2E-5,5-Diphenylpenta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (4/20) (PX117437)



[0606] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 91 %, Fp. 167-169 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,02-1,58 (6H, m, CH_2); 1,93 (2H, t, J = 7,1 Hz, CH_2); 3,06 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 6,15-6,35 (1H, m, CH); 6,88-7,02 (2H, m, CH-CH); 7,10-7,58 (5H, m, C_6H_5); 8,07 (1H, t, J = 5,0 Hz, NH); 8,67 (1H, s, NH), 10,34 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen < 1 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 254 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal. ber. für $C_{23}H_{26}N_2O_3$: C 72,99; H 6,92; N 7,40. Gefunden: C 72,64; H 6,89; N 7,32.

Beispiel 156

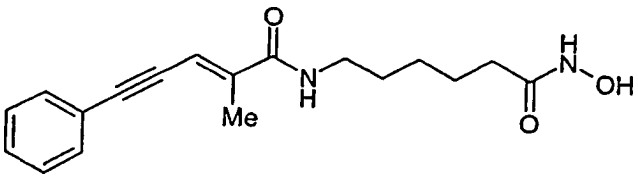
6-(E-2-Methyl-5-phenylpent-2-en-4-inoylamino)hexansäuremethylester (3/21)



[0607] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 2-Methyl-5-phenylpent-2E-en-4-insäure (1/21) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 62 %, Fp. 62-64 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,03-1,70 (6H, m, CH_2); 2,26 (2H, t, J = 6,6 Hz, CH_2); 2,09 (3H, s, CH_3); 3,14 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2N); 3,56 (3H, s, CH_3); 6,50 (1H, s, CH); 7,30-7,74 (5H, m, C_6H_5); 8,06 (1H, t, J = 5,0 Hz, NH).

Beispiel 157

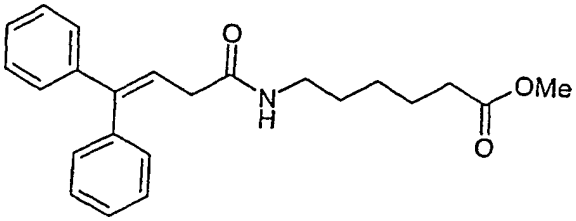
E-2-Methyl-5-phenylpent-2-en-4-insäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (4/21) (PX117451)



[0608] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 85 %, Fp. 135-137 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,01-1,72 (6H, m, CH_2); 1,96 (2H, t, J = 6,5 Hz, CH_2); 2,08 (3H, s, CH_3); 3,15 (2H, q, J = 5,5 Hz, CH_2N); 6,49 (1H, s, CH); 7,33-7,72 (5H, m, C_6H_5); 8,03 (1H, t, J = 5,0 Hz, NH); 9,52 (2H, br s, NH, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,4 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,3 mg/ml). Anal. ber. für $C_{18}H_{22}N_2O_3$: C 68,77; H 7,05; N 8,91. Gefunden: C 68,61; H 7,12; N 8,84.

Beispiel 158

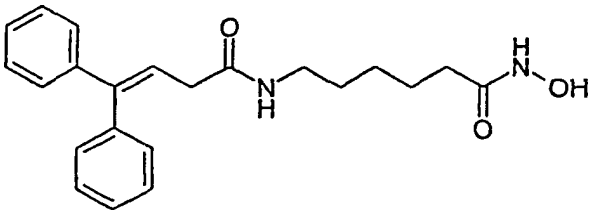
6-(E-4,4-Diphenylbut-3-enoylamino)hexansäuremethylester (3/22)



[0609] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 4,4-Diphenylbut-3-ensäure (1/22) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 60 %, ein Öl. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 0,94-1,65 (6H, m, CH_2); 2,25 (2H, t, J = 6,9 Hz, CH_2); 2,94 (2H, d, J = 7,0 Hz; CH_2); 3,04 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,58 (3H, s, CH_3); 6,27 (1H, t, J = 7,0 Hz, CH); 6,94-7,69 (11H, m, C_6H_5, CH); 7,76 (1H, nicht aufgel. t, NH).

Beispiel 159

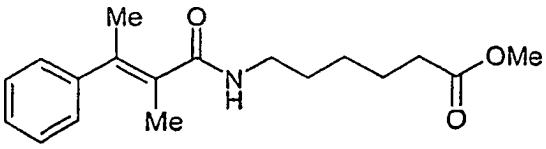
E-4,4-Diphenylbut-3-ensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (4/22) (PX117454)



[0610] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 63 %, Fp. 101-103 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 0,94-1,65 (6H, m, CH_2); 1,92 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH_2); 2,72-3,16 (4H, m, CH_2); 6,24 (1H, t, J = 7,5 Hz, CH); 6,98-7,56 (11H, m, C_6H_5, CH); 7,79 (1H, t, J = 5,0 Hz, NH); 9,49 (1H, br s, NH, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal. ber. für $C_{22}H_{26}N_2O_3$: C 71,57; H 6,86; N 7,95. Gefunden: C 71,56, H 6,87; N 7,98.

Beispiel 160

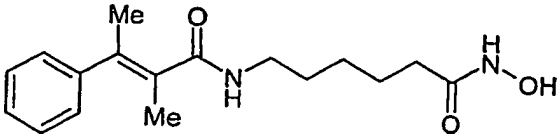
6-(E-2-Methyl-3-phenylbut-2-enoylamino)hexansäuremethylester (3/23)



[0611] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 2-Methyl-3-phenylbut-2E-ensäure (1/23) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 52 %, Fp. 104-106 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,07-1,76 (6H, m, CH_2); 1,72 (3H, q, J = 1,0 Hz, CH_3); 2,01 (3H, q, J = 1,0 Hz, CH_3); 2,34 (2H, t, J = 6,8 Hz, CH_2); 3,15 (2H, q, J = 5,6 Hz, CH_2N); 3,63 (3H, s, CH_3); 7,15-7,64 (5H, m, C_6H_5); 7,98 (1H, t, J = 5,0 Hz, NH).

Beispiel 161

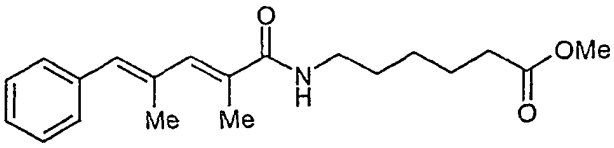
E-2-Methyl-3-phenylbut-2-ensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (4/23) (PX117737)



[0612] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 71 %, Fp. 129-131 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,07-1,69 (6H, m, CH_2); 1,63 (3H, q, J = 1,0 Hz, CH_3); 1,78-2,05 (2H, m, CH_2); 1,94 (3H, q, J = 1,0 Hz, CH_3); 3,13 (2H, q, J = 5,5 Hz, CH_2N); 7,07-7,58 (5H, m, C_6H_5); 7,93 (1H, t, J = 5,5 Hz, NH); 8,61 (1H, s, NH), 10,31 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,5 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 254 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal. ber. für $C_{17}H_{24}N_2O_3$: C 67,08; H 7,95; N 9,20. Gefunden: C 66,74; H 7,98; N 9,20.

Beispiel 162

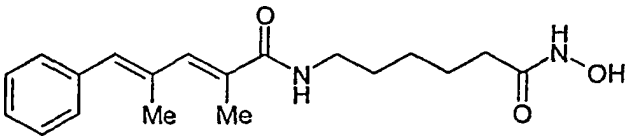
6-[(2E)(4E)-2,4-Dimethyl-5-phenylpenta-2,4-dienoylamino]hexansäuremethylester (3/24)



[0613] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 2,4-Dimethyl-5-phenylpenta-2E,4E-diensäure (1/24) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 92 %, Fp. 58-60 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,05-1,74 (6H, m, CH_2); 1,94-2,09 (6H, m, CH_3); 2,29 (2H, t, J = 6,6 Hz, CH_2); 3,14 (2H, q, J = 5,8 Hz, CH_2N); 3,61 (3H, s, CH_3); 6,55 (1H, s, CH); 6,77 (1H, s, CH); 7,21-7,49 (5H, m, C_6H_5); 7,87 (1H, t, J = 5,2 Hz, NH).

Beispiel 163

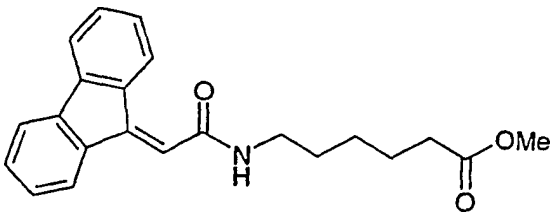
(2E)(4E)-2,4-Dimethyl-5-phenylpenta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (4/24) (PX117738)



[0614] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 86 %, Fp. 120-122 °C. ^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,10-1,34 (2H, m, CH_2); 1,34-1,58 (4H, m, CH_2); 1,95 (2H, t, J = 7,4 Hz, CH_2); 2,00 (3H, s, CH_3); 2,04 (3H, s, CH_3); 3,11 (2H, q, J = 6,1 Hz, CH_2N); 6,55 (1H, s, CH); 6,77 (1H, s, CH); 7,20-7,46 (5H, m, C_6H_5); 7,89 (1H, t, J = 5,3 Hz, NH); 8,67 (1H, s, NH), 10,34 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,5 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 50:50; Detektor UV 254 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml). Anal. ber. für $C_{19}H_{26}N_2O_3$: C 69,06; H 7,93; N 8,48. Gefunden C 68,63; H 7,91; N 8,58.

Beispiel 164

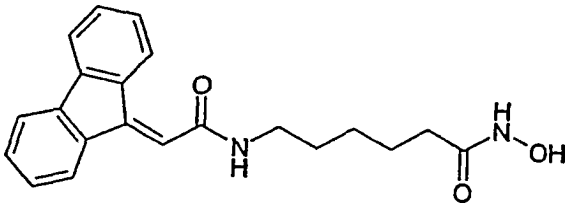
6-(2-Fluoren-9-ylidenacetylamino)hexansäuremethylester (3/25)



[0615] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus Fluoren-9-ylidenessigsäure (1/25) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 73 %, Fp. 54-56 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,05-1,76 (6H, m, CH_2); 2,28 (2H, t, J = 7,3 Hz; CH_2); 3,27 (2H, q, J = 6,1 Hz, CH_2); 3,59 (3H, s, CH_3); 7,11 (1H, s, CH); 7,22-7,59 (4H, m, $C_{13}H_4$); 7,64-7,95 (3H, m, $C_{13}H_3$); 8,51 (1H, t, J = 5,2 Hz, NH); 8,62-8,84 (1H, m, $C_{13}H$).

Beispiel 165

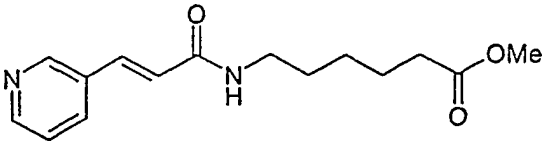
6-(2-Fluoren-9-ylidenacetylamino)hexansäurehydroxyamid (4/25) (PX117456)



[0616] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung erhalten. Ausbeute 84 %, Fp. 174-176 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,02-1,74 (6H, m, CH_2); 1,97 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH_2); 3,25 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2); 7,09 (1H, s, CH); 7,21-7,56 (4H, m, $C_{13}H_4$); 7,69-7,94 (3H, m, $C_{13}H_3$); 8,49 (1H, t, J = 5,0 Hz, NH); 8,59-8,81 (1H, m, $C_{13}H$); 8,65 (1H, s, NH), 10,34 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 2,0 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 45:55; Detektor UV 254 nm; Probenkonzentration 0,25 mg/ml). Anal. ber. für $C_{21}H_{22}N_2O_3$: C 71,98; H 6,33; N 7,99. Gefunden: C 71,91; H 6,37; N 8,03.

Beispiel 166

6-(E-3-Pyridin-3-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (3/26)

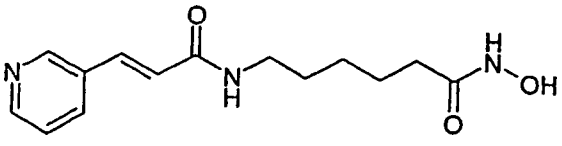


[0617] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung aus 3-Pyridin-3-ylacrylsäure (1/26) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 52 %, Fp. 75-77 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,01-1,78 (6H, m, CH_2); 2,25 (2H, t, J = 7,2 Hz, CH_2); 3,16 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 3,57 (3H, s, CH_3); 6,75 (1H, d, J = 16,0 Hz, CH); 7,49 (1H, d, J = 16,0 Hz, CH); 7,49 (1H, dd, J = 3,2 Hz und J = 8,6 Hz, C_5HN); 7,98 (1H, dt, J = 3,2 Hz und J = 8,6 Hz, C_5HN); 8,14 (1H, t, J = 5,3 Hz, NH); 8,56 (1H, dd, J = 1,6 Hz und J = 4,4 Hz, C_5HN); 8,76 (1H, d, J = 1,6 Hz, C_5HN).

Beispiel 167

E-N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-pyridin-3-ylacrylamidoxalat (4/26) (PX116231)

(In Form eines Salzes mit Oxalsäure isoliert)

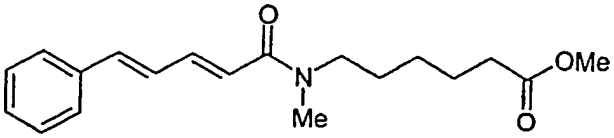


[0618] Eine Lösung von Natriummethylat (6 mmol) in Methanol (5 ml) wurde zu einer Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid (0,28 g, 4 mmol) in Methanol (8 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 10 min lang gerührt, und NaCl wurde abfiltriert. 6-(E-3-Pyridin-3-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (3/26) (0,28 g, 1 mmol) wurde zum Filtrat zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Produkt wurde in Ethanol (10 ml) gelöst, und dann wurde Oxalsäure (0,36 g, 4 mmol) zur Lösung zugesetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Wasser kristallisiert. Die Titelverbindung (0,22 g, 68 %) wurde als weißer Feststoff erhalten. Fp. 157-159 °C.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6), δ: 1,03-1,72 (6H, m, CH_2); 1,96 (2H, t, J = 7,2 Hz, CH_2); 3,18 (2H, q, J = 6,0 Hz, CH_2N); 6,74 (1H, d, J = 15,8 Hz, CH); 7,45 (1H, d, J = 15,8 Hz, CH); 7,49 (1H, dd, J = 3,0 Hz und J = 8,5 Hz, C_5HN); 7,98 (1H, dt, J = 3,0 Hz und J = 8,5 Hz, C_5HN); 8,18 (1H, t, J = 5,2 Hz, NH); 8,54 (1H, dd, J = 1,6 Hz und J = 4,4 Hz, C_5HN); 8,75 (1H, d, J = 1,6 Hz, C_5HN); 10,34 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Zorbax-SB-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 2,0 % (Säulengröße 4,6 × 150 mm; mobile Phase Gradient 10 min. 5-100 % Acetonitril – 0,1 % H_3PO_4; Detektor UV 220 nm; Probenkonzentration 1,0 mg/ml). Anal. ber. für $C_{14}H_{19}N_3O_3 \cdot 0{,}5(COOH)_2 \cdot 2\ H_2O$: C 50,27; H 6,75; N 11,73. Gefunden: C 50,28; H 6,71; N 11,60.

Beispiel 168

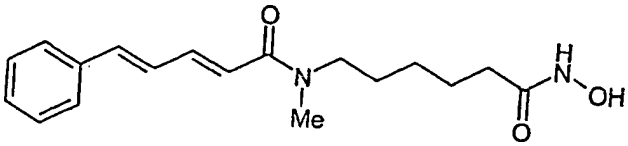
6-{Methyl-[(2E)(4E)-5-phenylpenta-2,4-dienoyl]amino}hexansäuremethylester (3/27)



[0619] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1A) wurde die Titelverbindung durch das Verfahren aus Beispiel 1 aus 5-Phenylpenta-2E,4E-diensäure (1/1) und Methyl-6-N-methylaminohexanoathydrochlorid (2d) hergestellt. Ausbeute 69 %, Öl. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 0,98-1,77 (6H, m, CH_2); 2,29 (2H, t, J = 6,5 Hz, CH_2); 2,87 und 3,03 (3H, s, s, CH_3); 3,38 (2H, nicht aufgel. t, CH_2N); 3,56 (3H, s, CH_3); 6,78 (1H, d, J = 15,5 Hz, CH); 6,85-7,75 (8H, m, C_6H_5, CH-CH=CH).

Beispiel 169

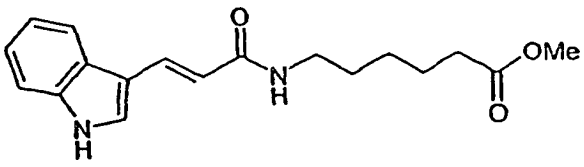
[(2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-diensäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)methylamid (4/28) (PX116234)



[0620] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J1B) wurde die Titelverbindung durch das Verfahren aus Beispiel 1 aus 6-{Methyl-[(2E)(4E)-5-phenylpenta-2,4-dienoyl]amino}hexansäuremethylester (3/27) hergestellt. Ausbeute (40 %), Fp. 145-147 °C. ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO-d_6), δ: 0,96-1,74 (6H, m, CH_2); 1,78-2,06 (2H, m, CH_2); 2,89 und 3,05 (3H, s, s, CH_3); 3,35 (2H, nicht aufgel. t, CH_2N); 6,64 (1H, d, J = 14,5 Hz, CH); 6,83-7,72 (8H, m, C_6H_5, CH-CH=CH); 8,69 (1H, s, NH), 10,36 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen < 1 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5), 35:65; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,25 mg/ml). Anal. ber. für $C_{18}H_{24}N_2O_3$: C 68,33, H 7,65; N 8,85. Gefunden C 68,15; H 7,67; N 8,88.

Beispiel 184

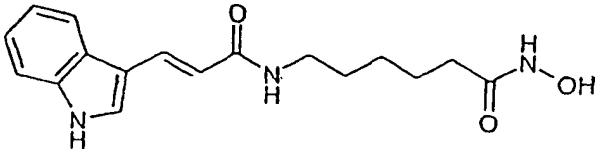
6-(3-1H-Indol-3-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (3/40)



[0621] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4A) wurde die Titelverbindung aus 3-(1H-Indol-3-yl)acrylsäure (1/40) erhalten, Ausbeute 42 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,01-1,69 (m, 6H); 2,27 (t, J = 7,0 Hz, teilweise überlappt mit DMSO-Signal); 3,00-3,32 (m, überlappt mit H_2O-Signal); 3,51 (s, 3H); 6,58 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,00-7,45 (m, 3H); 7,58 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,69-7,94 (m, 3H); 10,47 (s, 1H).

Beispiel 185

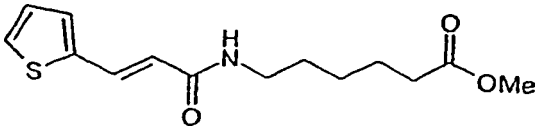
N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-(1-N-indol-3-yl)acrylamid (PX116220)



[0622] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4B) wurde die Titelverbindung aus 6-(3-1H-Indol-3-yl-acryloylamino)hexansäuremethylester (3/40) erhalten, Ausbeute 32 %, Fp. 92-94 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,20-1,62 (m, 6H); 1,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,16 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 6,60 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 7,10-7,24 (m, 2H); 7,39-7,50 (m, 1H); 7,58 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,80-7,94 (m, 2H); 8,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 10,34 (s, 1H); 11,52 (s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_8-Säule: Verunreinigungen 3,4 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase 25 % Acetonitril – 0,75 % 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5); Detektor UV 220 nm; Probenkonzentration 0,25 mg/ml; Durchflussgeschwindigkeit 1,3 ml/min). Anal. ber. für $C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot H_2O$: C 61,25; H 6,95; N 12,60. Gefunden: C 61,49; H 6,84; N 13,04.

Beispiel 188

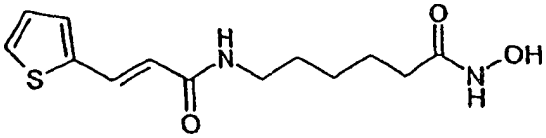
6-(3-Thiophen-2-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (3/42)



[0623] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4A) wurde die Titelverbindung aus 3-Thiophen-2-yl-acrylsäure (1/42) erhalten, Ausbeute 63 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,16-1,75 (m, 6H); 2,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,37 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 3,65 (s, 3H); 5,92 (br s, 1H); 6,42 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,10 (dd, J = 4 und 2,0 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 16,0 Hz, 1H).

Beispiel 189

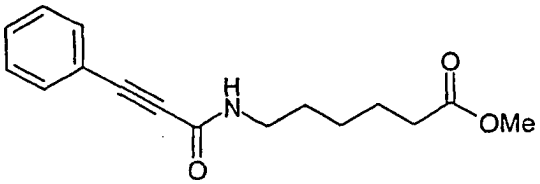
N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-thiophen-2-ylacrylamid (PX117247)



[0624] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4B) wurde die Titelverbindung aus 6-(3-Thiophen-2-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (3142) erhalten, Ausbeute 73 %, Fp. 151-153 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,16-1,60 (m, 6H); 1,94 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 3,13 (q, J = 5,8 Hz, 2H); 6,37 (d, J = 15,6 Hz, 1H); 7,09 (dd, J = 5,2 und 3,5 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 15,6 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 8,08 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 8,67 (s, 1H); 10,34 (s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_8-Säule: Verunreinigungen 4 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase 30 % Acetonitril – 70 % 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5); Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml; Durchflussgeschwindigkeit 1,0 ml/min). Anal. ber. für $C_{13}H_{18}N_2O_3S$: C 55,30; H 6,43; N 9,92. Gefunden: C 55,56; H 6,41; N 9,75.

Beispiel 190

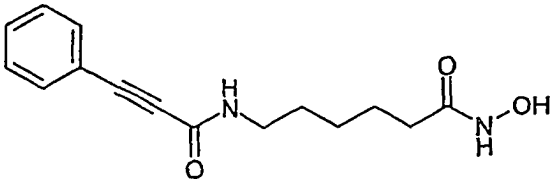
6-(3-Phenylpropinoylamino)hexansäuremethylester (3/43)



[0625] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4A) wurde die Titelverbindung aus Phenylpropargylsäure (1/43) erhalten, Ausbeute 89 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,25-1,92 (m, 6H); 2,34 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,34 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 3,65 (s, 3H); 7,27-7,63 (m, 5H).

Beispiel 191

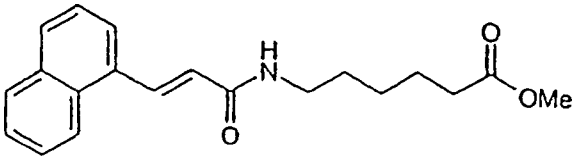
3-Phenylpropargylsäure-(5-hydroxycarbamoylpentyl)amid (PX117415)



[0626] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4B) wurde die Titelverbindung aus 6-(3-Phenylpropinoylamino)hexansäuremethylester (3/43) erhalten, Ausbeute 70 %, Fp. 112-113 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,15-1,55 (m, 6H); 1,94 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 3,10 (q, J = 6,2 Hz, 2H); 7,39-7,61 (m, 5H); 8,66 (s, 1H); 8,76 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 10,33 (s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,5 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase 30 % Acetonitril – 70 % 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5); Detektor UV 220 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml; Durchflussgeschwindigkeit 1,0 ml/min). Anal. ber. für $C_{15}H_{18}IN_2O_3$: C 65,68; H 6,61; N 10,21. Gefunden: C 65,49; H 6,61; N 10,24.

Beispiel 194

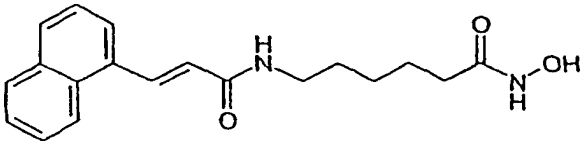
6-(3-Naphthalin-1-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (3/45)



[0627] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4A) wurde die Titelverbindung aus 3-Naphthalin-1-ylacrylsäure (1/45) erhalten, Ausbeute 65 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,13-1,87 (m, 6H); 2,29 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,90 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 3,63 (s, 3H); 6,00 (br s, 1H); 6,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,29-7,94 (m, 6H); 8,00-8,27 (m, 1H); 8,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H).

Beispiel 195

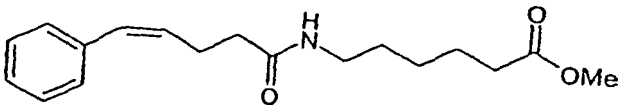
N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-naphthalin-1-ylacrylamid (PX117441)



[0628] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4B) wurde die Titelverbindung aus 6-(3-Naphthalin-1-ylacryloylamino)hexansäuremethylester (3/45) erhalten, Ausbeute 89 %, Fp. 135-137 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,19-1,37 (m, 2H); 1,39-1,62 (m, 4H); 1,96 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 3,12-3,27 (m, 2H); 6,68 (d, J = 15,6 Hz, 1H); 7,50-7,68 (m, 3H); 7,77 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,92-8,20 (m, 2H); 8,19 (d, J = 15,6 Hz, 1H); 8,12-8,31 (m, 2H); 8,70 (s, 1H); 10,37 (s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Zorbax-SB-C18-Säule: Verunreinigungen 3,2 % (Säulengröße 4,6 × 150 mm; mobile Phase 50 % – 100 % MeOH + 0,1 % H_3PO_4; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 1,0 mg/ml; Durchflussgeschwindigkeit 1,0 ml/min). Anal. ber. für $C_{19}H_{22}N_2O_3$: C 69,92; H 6,79; N 8,58. Gefunden: C 69,73; H 6,78; N 8,54.

Beispiel 206

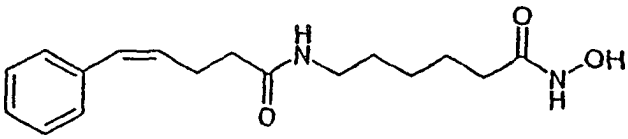
6-(5-Phenylpent-4Z-enoylamino)hexansäuremethylester (3/51)



[0629] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4A) wurde die Titelverbindung aus 5-Phenylpent-4Z-ensäure (1/51) erhalten, Ausbeute 29 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,14-1,81 (m, 6H); 2,16-2,38 (m, 4H); 2,52-2,83 (m, 2H); 3,22 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 3,65 (s, 3H); 5,63 (dt, 1H, J = 11,4 und 7,0 Hz); 6,47 (d, 1H, J = 11,4 Hz); 7,17-7,38 (m, 5H).

Beispiel 207

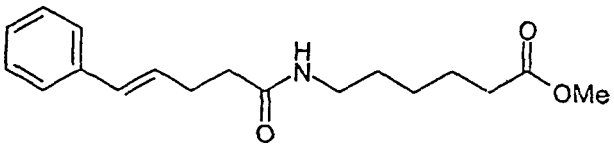
(Z)-N-[6-(Hydroxyamino)-6-oxohexyl]-5-phenyl-4-pentenamid (PX117444)



[0630] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4B) wurde die Titelverbindung aus 6-(5-Phenylpent-4Z-enoylamino)hexansäuremethylester (3/51) erhalten, Ausbeute 50 %, Fp. 101-103 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,12-1,56 (8H, m, CH_2); 1,92 (2H, t, J = 6,8 Hz, CH_2); 2,19 (2H, t, J = 7,6 Hz, CH_2); 3,00 (2H, q, J = 6,0 Hz, NCH_2); 5,60 (1H, dt, J = 11,6 und 5,8 Hz, CH=); 6,41 (1H, d, J = 11,6 Hz, CH=); 7,18-7,42 (5H, m, C_6H_5); 7,84 (1H, t, J = 5,2 Hz, NH); 8,67 (1H, s, NH); 10,34 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen ~1 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (40:60), pH 2,5; Detektor UV 230 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml; Durchflussgeschwindigkeit 0,8 ml/min). Anal. ber. für $C_{17}H_{24}N_2O_3$: C 67,08; H 7,95; N 9,20. Gefunden: C 66,96; H 7,91; N 9,10.

Beispiel 208

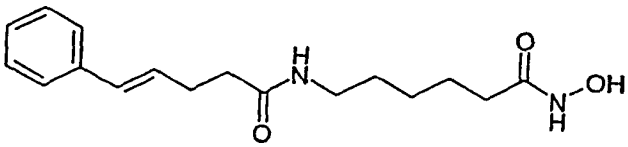
6-(5-Phenylpent-4E-enoylamino)hexansäuremethylester (3/52)



[0631] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4A) wurde die Titelverbindung aus 5-Phenylpent-4E-ensäure (1/52) erhalten, Ausbeute 82 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,10-1,78 (m, 6H); 2,07-2,69 (m, 6H); 3,25 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 3,65 (s, 3H); 5,53 (br s, 1H); 6,20 (dt, 1H, J = 16,0 und 6,0 Hz); 6,49 (d, 1H, J = 16,0 Hz); 7,07-7,45 (m, 5H).

Beispiel 209

(E)-N-[6-(Hydroxyamino)-6-oxohexyl]-5-phenyl-4-pentenamid (PX117797)

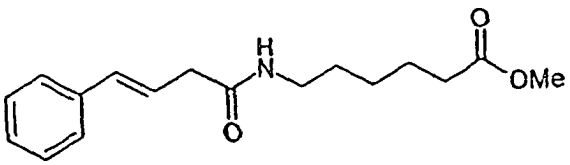


[0632] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4B) wurde die Titelverbindung aus 6-(5-Phenylpent-4E-enoylamino)hexansäuremethylester (3/52) erhalten, Ausbeute 10 %, Fp. 131-133 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,12-1,54 (8H, m, 4 CH_2); 1,90 (2H, t, J = 6,8 Hz, CH_2); 2,10-2,40 (2H, m, CH_2); 3,00 (2H, m, NCH_2); 6,25-6,50 (2H, m, 2 CH=); 7,18-7,42 (5H, m, C_6H_5); 7,81 (1H, t, J = 5,2 Hz, NH); 8,65 (1H, s, NH); 10,32 (1H, s, OH). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen ~1 % (Säulengröße 3,9 ×

150 mm; mobile Phase Acetonitril – 0,1 M Phosphatpuffer (40:60), pH 2,5; Detektor UV 220 nm; Probenkonzentration 0,15 mg/ml; Durchflussgeschwindigkeit 1,0 ml/min). Anal. ber. für $C_{17}H_{24}N_2O_3$: C 67,08; H 7,95; N 9,20. Gefunden: C 66,67; H 7,94; N 9,17.

Beispiel 219

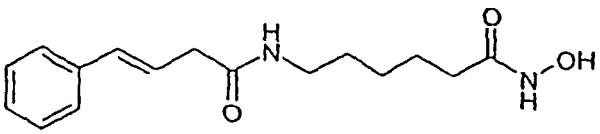
6-(4-Phenylbut-3-enoylamino)hexansäuremethylester (3/57)



[0633] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J6) wurde die Titelverbindung aus 4-Phenylbut-3-enoylchlorid (1/57) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 48 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,12-1,81 (6H, m); 2,29 (2H, t, J = 7,0 Hz); 3,14 (2H, d, J = 6,2 Hz); 3,26 (2H, q, J = 6,5 Hz); 3,64 (3H, s); 5,65 (1H, br s); 6,27 (1H, dt, J = 6,2 und 16,0 Hz); 6,57 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,21-7,52 (5H, m).

Beispiel 220

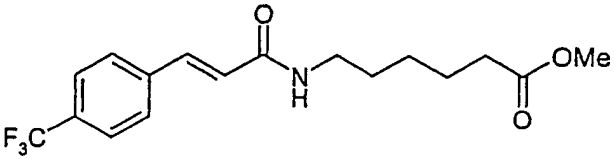
(E)-N-[6-(Hydroxyamino)-6-oxohexyl]-4-phenyl-3-butenamid (PX116211)



[0634] (Verfahren J7) Zu einem Gemisch aus 6-(4-Phenylbut-3-enoylamino)hexansäuremethylester (3/57) (100 mg, 0,35 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (96 mg, 1,38 mmol) in Methanol (1 ml) wurde die 3,43-N-Lösung von Natriummethylat (0,61 ml, 2,1 mmol) in Methanol zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, mit gesättigtem NaH_2PO_4 (10 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (2 × 20 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde aus Ethylacetat kristallisiert, um das Titelprodukt zu erhalten, Ausbeute 66 %. Fp. 127-128 °C (aus Ethylacetat). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,07-1,68 (m, 6H); 1,78-2,06 (m, 2H); 2,03 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 2,85-3,18 (m, 4H); 6,30 (dd, 1H, J = 16,1 und 6,0 Hz); 6,48 (d, 1H, J = 16,1 Hz); 7,14-7,53 (m, 5H); 7,85 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 8,63 (br s, 1H); 10,32 (br s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Zorbax-SB-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 2 % (Säulengröße 4,6 × 150 mm; mobile Phase 0,1 % H_3PO_4, Gradient von 50:50 auf 90:10; Detektor UV 254 nm; Probenkonzentration 0,75 mg/ml; Durchflussgeschwindigkeit 1,5 ml/min). Anal. ber. für $C_{16}H_{22}N_2O_3$: C 66,19; H 7,64; N 9,65. Gefunden: C 66,19; H 7,69; N 9,67.

Beispiel 223

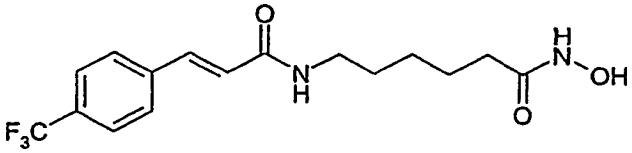
6-[3-(4-Trifluormethylphenyl)acryloylamino]hexansäuremethylester (3/59)



[0635] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J8) wurde die Titelverbindung aus 3-(4-Trifluormethylphenyl)acrylsäure (1/59) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 80 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,14-1,87 (m, 6H); 2,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,38 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 3,65 (s, 3H); 5,78 (bs, 1H); 6,45 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,56-7,72 (m, 4H); 7,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H).

Beispiel 224

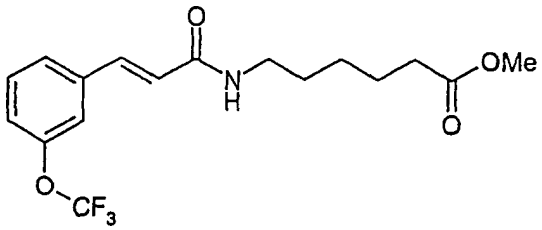
N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)acrylamid (PX117717)



[0636] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4B) wurde die Titelverbindung aus 6-[3-(4-Trifluormethylphenyl)acryloylamino]hexansäuremethylester (3/59) erhalten. Ausbeute 37 %. Fp. 132-134 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,15-1,62 (m, 6H); 1,94 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 3,16 (q, J = 6,2 Hz, 2H); 6,74 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 7,77 (s, 4H); 8,20 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 8,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 10,34 (s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,2 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase 40 % Acetonitril – 60 % 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5); Detektor UV 254 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml; Durchflussgeschwindigkeit 1,0 ml/min). Anal. ber. für $C_{16}H_{19}F_3N_2O_3$: C 55,81; H 5,56; N 8,14. Gefunden: C 55,50; H 5,58; N 8,19.

Beispiel 225

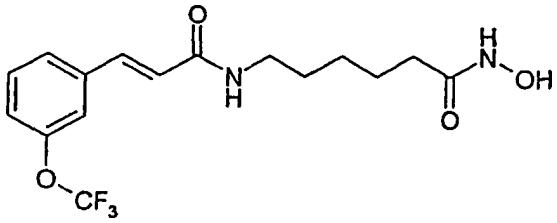
6-[3-(3-Trifluormethoxyphenyl)acryloylamino]hexansäuremethylester (3/60)



[0637] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J8) wurde die Titelverbindung aus 3-(3-Trifluormethoxyphenyl)acrylsäure (1/60) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 83 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,20-1,85 (m, 6H); 2,29 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,38 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 3,60 (s, 3H); 5,88 (bs, 1H); 6,41 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,18-7,49 (m, 4H); 7,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H).

Beispiel 226

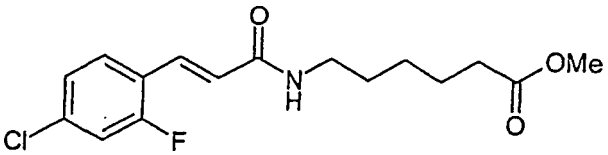
N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-(3-trifluormethoxyphenyl)acrylamid (PX117718)



[0638] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4B) wurde die Titelverbindung aus 6-[3-(3-Trifluormethoxyphenyl)acryloylamino]hexansäuremethylester (3/60) erhalten. Ausbeute 30 %. Fp. 109-111 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,14-1,62 (m, 6H); 1,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,15 (q, J = 6,2 Hz, 2H); 6,70 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 7,30-7,44 (m, 1H); 7,44 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 7,46-7,66 (m, 3H); 8,13 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 8,67 (s, 1H); 10,34 (s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,2 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase 40 % Acetonitril – 60 % 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5); Detektor UV 215 nm; Probenkonzentration 0,5 mg/ml; Durchflussgeschwindigkeit 1,0 ml/min). Anal. ber. für $C_{16}H_{19}F_3N_2O_4$: C 53,33; H 5,31; N 7,77. Gefunden: C 53,47; H 5,45; N 7,77.

Beispiel 227

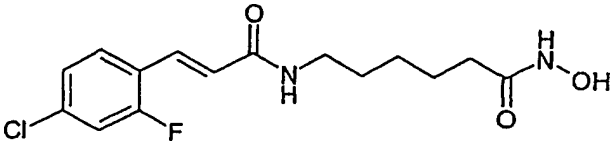
6-[3-(4-Chlor-2-fluorphenyl)acryloylamino]hexansäuremethylester (3/61)



[0639] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J8) wurde die Titelverbindung aus 3-(4-Chlor-2-fluorphenyl)acrylsäure (1/61) und Methyl-6-aminohexanoathydrochlorid (2c) erhalten. Ausbeute 76 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,16-1,85 (m, 6H); 2,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,40 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 3,65 (s, 3H); 5,80 (bs, 1H); 6,52 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,00-7,54 (m, 3H); 7,56 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

Beispiel 228

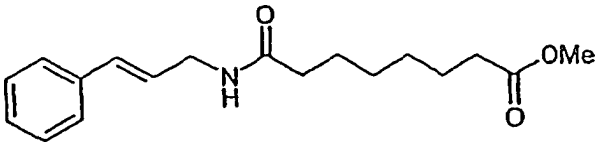
3-(4-Chlor-2-fluorphenyl)-N-(5-hydroxycarbamoylpentyl)acrylamid (PX117719)



[0640] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens (J4B) wurde die Titelverbindung aus 6-[3-(4-Chlor-2-fluorphenyl)acryloylamino]hexansäuremethylester (3/61) erhalten. Ausbeute 27 %. Fp. 155-157 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,16-1,60 (m, 6H); 1,94 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 3,15 (q, J = 6,2 Hz, 2H); 6,72 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,35 (dd, J = 8,4 und 2,2 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,53 (dd, J = 11,0 und 2,2 Hz, 1H); 7,68 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 8,23 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 10,34 (s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,2 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase 50-100 % Acetonitril + 0,1 % H_3PO_4; Detektor UV 270 nm; Probenkonzentration 1,0 mg/ml, Durchflussgeschwindigkeit 1,0 ml/min). Anal. ber. für $C_{15}H_{18}ClFN_2O_3$: C 54,80; H 5,52; N 8,52. Gefunden: C 54,60; H 5,55; N 8,60.

Beispiel 277

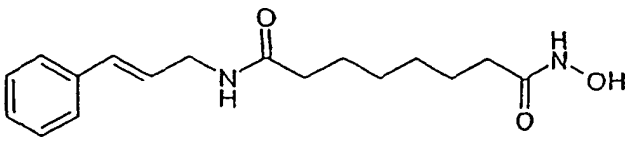
7-(3-Phenylallylcarbamoyl)heptansäuremethylester (7/79)



[0641] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens wurde die Titelverbindung durch das Verfahren aus Beispiel 12 aus Suberinsäuremonomethylester (6c) und 3-Phenylallylamin (1/79) erhalten, Ausbeute 64 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ: 1,16-1,83 (m, 8H); 2,21 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 2,29 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 3,63 (s, 3H); 4,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 5,56 (br s, 1H); 6,14 (dt, J = 16,0 und 6,0 Hz, 1H); 6,52 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,29 (s, 5H).

Beispiel 278

Octandisäurehydroxyamid-(3-phenylallyl)amid (PX117416)



[0642] Unter Verwendung eines analogen Verfahrens wurde die Titelverbindung durch das Verfahren aus Beispiel 12 aus 7-(3-Phenylallylcarbamoyl)heptansäuremethylester (7/79) erhalten, Ausbeute 64 %. Fp. 133-133,5 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, HMDSO), δ: 1,26-1,35 (m, 4H); 1,37-1,59 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H);

2,10 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 3,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 6,22 (dt, J = 16,0 und 5,6 Hz, 1H); 6,46 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,18-7,44 (m, 5H); 8,04 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 10,33 (s, 1H). HPLC-Analyse auf einer Symmetry-C_{18}-Säule: Verunreinigungen 1,6 % (Säulengröße 3,9 × 150 mm; mobile Phase 35 % Acetonitril – 65 % 0,1 M Phosphatpuffer (pH 2,5); Detektor UV 254 nm; Probenkonzentration 0,4 mg/ml, Durchflussgeschwindigkeit 1,1 ml/min). Anal. ber. für $C_{17}H_{24}N_2O_3 \cdot 0{,}5\ H_2O$ mit 1 % anorganischem Material: C 64,50; H 7,96; N 8,85. Gefunden: C 64,31; H 7,54; N 8.88.

Biologische Aktivität

[0643] Kandidatenverbindungen wurden auf ihre Fähigkeit bewertet, Deacetylaseaktivität (biochemische Tests) und Zellproliferation (auf Zellen basierende Antiproliferationstests) zu hemmen, wie nachstehend beschrieben ist.

Erster Test: Deacetylaseaktivität

[0644] Kurz gesagt basiert dieser Test auf der Freisetzung von radioaktivem Acetat aus einem radioaktiv markierten Histonfragment durch die Wirkung eines HDAC-Enzyms. Testverbindungen, welche HDAC hemmen, reduzieren die Ausbeute an radioaktivem Acetat. Ein Signal (z.B. Szintillationszählung), das in Gegenwart und Abwesenheit einer Testverbindung gemessen wird, gibt die Fähigkeit der jeweiligen Verbindung an, HDAC-Aktivität zu hemmen. Verringerte Aktivität weist auf erhöhte Hemmung durch die Testverbindung hin.

[0645] Das Histonfragment war eine N-terminale Sequenz des Histons H4 und war mit radioaktiv markierten Acetylgruppen markiert, und zwar unter Verwendung von tritiiertem Acetylcoenzym A (coA) zusammen mit einem Enzym, das die Histonacetyltransferasedomäne des transkriptionellen Coaktivators p300 darstellt. 0,33 mg Peptid H4 (die N-terminalen 20 Aminosäuren des Histons H4, unter Verwendung von herkömmlichen Verfahren synthetisiert) wurden mit His6-markierter p300-Histonacetyltransferasedomäne (Aminosäuren 1195-1673, exprimiert im E.-coli-Stamm BLR(DE3)pLysS (Novagen, Kat.-Nr. 69451-3) und 3 H-Acetyl-coA (10 µl 3,95 Ci/mmol; von Amersham) in einem Gesamtvolumen von 300 µl HAT-Puffer (50 mM TrisCl, pH 8, 5 % Glycerin, 50 mM KCl, 0,1 mM Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), 1 mM Dithiothreit (DTT) und 1 mM 4-(2-Aminoethyl)benzolsulfonylfluorid (AEBSF)) inkubiert. Das Gemisch wurde bei 30 °C 45 min lang inkubiert, wonach das His-p300 unter Verwendung von Nickeltrinitriloessigsäureagarose (Qiagen, Kat.-Nr. 30210) entfernt wurde. Das acetylierte Peptid wurde dann durch Größenausschlusschromatographie auf einem Sephadex G-15 (Sigma G-15-120) unter Verwendung von destilliertem H_2O als mobile Phase von freiem Acetyl-coA getrennt.

[0646] Nach der Reinigung des radioaktiv markierten Histonfragments wurde es mit einer HDAC-Quelle (z.B. einem Extrakt von HeLa-Zellen (eine reiche HDAC-Quelle), rekombinant hergestelltem HDAC1 oder HDAC2) inkubiert, und jegliches freigesetztes Acetat wurde in eine organische Phase extrahiert und unter Verwendung von Szintillationszählung quantitativ bestimmt. Durch die Einbeziehung einer Testverbindung zur HDAC-Quelle wurde die Fähigkeit der Verbindung bestimmt, HDAC zu hemmen.

HeLa-Zellextrakt

[0647] Das HeLa-Zellextrakt wurde aus HeLa-Zellen (ATCC Bez.-Nr. CCL-2) durch dreimaliges Einfrieren und Auftauen in 60 mM TrisCl pH 8,0, 450 mM NaCl, 30 % Glycerin hergestellt. Zwei Zellvolumina Extraktionspuffer wurden verwendet, und partikuläres Material wurde abzentrifugiert (20.800 g, 4 °C, 10 min). Der überstehende Extrakt mit Deacetylaseaktivität wurde aliquotiert und zur Lagerung eingefroren.

Rekombinant hergestelltes HDAC1 und HDAC2

[0648] Rekombinante Plasmide wurden wie folgt hergestellt.

[0649] Menschliche HDAC1 voller Länge wurde durch PCR unter Verwendung einer λgt11-Jurkat-cDNA-Bibliothek (Clonteck-HL5012b) hergestellt. Das amplifizierte Fragment wurde in die EcoRI-SalI-Stellen eines pFLAG-CTC-Vektors (Sigma-E5394) insertiert, und zwar im Raster mit der Flag-Markierung. Eine zweite PCR wurde durchgeführt, um ein Fragment zu amplifizieren, das die HDAC1-Sequenz an die Flag-Markierung fusioniert enthielt. Das resultierende Fragment wurde in die EcoRI-Sac1-Stellen des Baculovirus-Transfervektors pAcHTL-C (Pharmingen-21466P) subkloniert.

[0650] Menschliche HDAC2 voller Länge wurde in einen Baculorvirus-Transfervektor pAcHTL-A (Pharmin-

gen-21464P) subkloniert, und zwar durch PCR-Amplifikation des EcoRI-Sac1-Fragments von einem HDAC2-pFlag-CTC-Konstrukt.

[0651] Eine rekombinante Proteinexpression und Reinigung wurden wie folgt durchgeführt.

[0652] Rekombinante HDAC1- und HDAC2-Baculoviren wurden unter Verwendung des "BaculoGold Transfection Kit" (Pharmingen-554740) konstruiert. Transfervektoren wurden in SF9-Insektenzellen cotransfiziert (Pharmingen-21300C). Eine Amplifikation von rekombinanten Viren erfolgte gemäß der Bedienungsanleitung von Pharmingen. SF9-Zellen wurden in serumfreiem SF900-Medium (Gibco 10902-096) gehalten.

[0653] Zur Proteinerzeugung wurden 2×10^{-7} Zellen mit dem geeigneten rekombinanten Virus 3 Tage lang infiziert. Dann wurden die Zellen geerntet und bei 3.000 U/min 5 Minuten lang zentrifugiert. Danach wurden sie zweimal in PBS gewaschen und in 2 Pelletvolumina Lysepuffer (25 mM HEPES pH 7,9, 0,1 mM EDTA, 400 mM KCl, 10 % Glycerin, 0,1 % NP-40, 1 mM AEBSF) resuspendiert. Resuspendierte Zellen wurden dreimal auf Trockeneis gefroren und bei 37 °C aufgetaut und 10 Minuten lang bei 14.000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde gewonnen und mit 300 µl 50 % Ni-NTA-Agarosekügelchenaufschlämmung (Qiagen-30210) inkubiert. Die Inkubation wurde 1 Stunde lang bei 4 °C auf einem rotierenden Rad durchgeführt. Die Aufschlämmung wurde dann 5 Minuten lang bei 500 g zentrifugiert. Die Kügelchen wurden zweimal in 1 ml Waschpuffer (25 mM HEPES pH 7,9, 0,1 mM EDTA, 150 mM KCl, 10 % Glycerin, 0,1 % NP-40, 1 mM AEBSF) gewaschen. Das Protein wurde dreimal in 300 µl Elutionspuffer (25 mM HEPES pH 7,9, 0,1 mM EDTA, 250 mM KCl, 10 % Glycerin, 0,1 % NP-40, 1 mM AEBSF) eluiert, der steigende Konzentrationen Imidazol enthielt: 0,2 M, 0,5 M und 1 M. Jede Elution wurde 5 Minuten lang bei Raumtemperatur durchgeführt. Eluiertes Protein wurde in 50 % Glycerin bei –70 °C gehalten.

Testverfahren

[0654] Eine HDAC-Quelle (z.B. 2 µl roher HeLa-Extrakt, 5 µl HDAC1 oder HDAC2; in einem Elutionspuffer, wie oben beschrieben) wurde mit 3 µl radioaktiv markiertem Peptid gemeinsam mit geeigneten Verdünnungen von Kandidatenverbindungen (1,5 µl) in einem Gesamtvolumen von 150 µl Puffer (20 mM Tris pH 4,7, 10 % Glycerin) inkubiert. Die Reaktion wurde eine Stunde lang bei 37 °C durchgeführt, wonach die Reaktion durch den Zusatz von 20 µl 1 M HCl/0,4 M Natriumacetat gestoppt wurde. Dann wurden 750 µl Ethylacetat zugesetzt, die Proben wurden verwirbelt, und nach der Zentrifugation (14.000 U/min, 5 min) wurden 600 µl der oberen Phase in eine Phiole mit 3 ml Szintillationsflüssigkeit (UltimaGold, Packard, Kat.-Nr. 6013329) transferiert. Die Radioaktivität wurde unter Verwendung eines "Tri-Carb 2100TR Liquid Scintillation Analyzer" (Packard) gemessen.

[0655] Die prozentuelle Aktivität (% Aktivität) der einzelnen Testverbindungen wurde wie folgt berechnet:

$$\% \text{ Aktivität} = \{(S^C - B)/(S^o - B)\} \times 100$$

worin S^C für ein Signal steht, das in Gegenwart eines Enzyms und der getesteten Verbindung gemessen wird, S^o für ein Signal steht, das in Gegenwart eines Enzyms, aber in Abwesenheit der getesteten Verbindung gemessen wird, und B für das Hintergrundsignal steht, das in Abwesenheit sowohl des Enzyms als auch der getesteten Verbindung gemessen wird. IC50 entspricht der Konzentration, die 50 % Aktivität erreicht.

[0656] IC50-Daten für verschiedene Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die durch diesen Test erhalten wurden, sind auch nachstehend in Tabelle 1 zusammengefasst.

[0657] Die Messung der Lebensfähigkeit von Zellen in Gegenwart von steigenden Konzentrationen einer Testverbindung zu unterschiedlichen Zeitpunkten wird verwendet, um sowohl die Zytotoxizität als auch die Wirkung der Verbindung auf die Zellproliferation zu beurteilen.

Zweiter Test: Zellproliferation

[0658] Verbindungen mit HDAC-Hemmaktivität, wie im ersten Test bestimmt, wurden danach unter Verwendung des zweiten Tests auf Zellbasis beurteilt. Die folgenden Zelllinien wurden verwendet.
HeLa – Menschliche zervikale Adenokarzinomzelllinie (ATCC Bez.-Nr. CCL-2).
K11 – HPV-E7-transformierte menschliche Keratinozytenlinie von Pidder Jansen-Duerr, Institut für Biomedizinische Alternsforschung, Innsbruck, Österreich.
NHEK-Ad – Primäre menschliche adulte Keratinozytenlinie (Cambrex Corp., East Rutherford, NJ, USA).

JURKAT – Menschliche T-Zelllinie (ATCC Nr. TIB-152).

Testverfahren

[0659] Zellen wurden kultiviert, gegenüber Kandidatenverbindungen ausgesetzt und eine Zeit lang inkubiert, wonach die Anzahl an lebensfähigen Zellen unter Verwendung des Zellproliferationsreagens WST-1 von Boehringer Mannheim (Kat.-Nr. 1 644 807) bestimmt wurde, wie nachstehend beschrieben ist.

[0660] Zellen wurden in 96-Well-Platten ausplattiert, und zwar 3-10 × 10^3 Zellen/Well in 100 µl Kulturmedium. Am darauf folgenden Tag wurden unterschiedliche Konzentrationen von Kandidatenverbindungen zugesetzt, und die Zellen wurden 48 h lang bei 37 °C inkubiert. Danach wurden 10 µl/Well WST-1-Reagens zugesetzt, und die Zellen wurden 1 Stunde lang reinkubiert. Nach der Inkubationszeit wurde die Extinktion gemessen.

[0661] WST-1 ist ein Tetrazoliumsalz, das durch Zellenzyme zu Formazanfarbstoff gespalten wird. Eine Zunahme der Anzahl an lebensfähigen Zellen führt zu einer Zunahme der Gesamtaktivität von mitochondrialen Dehydrogenasen in der Probe. Diese Steigerung der Enzymaktivität führt zu einer Steigerung der Menge an Formazanfarbstoff, die gebildet wird, was direkt mit der Anzahl an stoffwechselaktiven Zellen in der Kultur zusammenhängt. Der erzeugte Formazanfarbstoff wird durch ein Scanning-Multiwell-Spektralphotometer quantifiziert, indem das Absorptionsvermögen der Farbstofflösung bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen wurde (Bezugswellenlänge 690 nm).

[0662] Die prozentuelle Aktivität (% Aktivität) bei der Verringerung der Anzahl an lebensfähigen Zellen wurde für jede einzelne Testverbindungen berechnet:

$$\% \text{ Aktivität} = \{(S^C - B)/(S^o - B)\} \times 100$$

worin S^C für ein Signal steht, das in Gegenwart der getesteten Verbindung gemessen wird, S^o für ein Signal steht, das in Abwesenheit der getesteten Verbindung gemessen wird, und B für das Hintergrundsignal steht, das in Blindproben-Wells gemessen wird, die nur das Medium enthalten. IC50 entspricht der Konzentration bei 50 % Aktivität.

[0663] IC50-Daten wurden unter Verwendung des Software-Pakets Prism 3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) berechnet, wobei der Höchstwert auf 100 und der niedrigste Wert auf 0 eingestellt wurde.

[0664] IC50-Daten für verschiedene Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die durch diesen Test erhalten wurden, sind auch nachstehend in Tabelle 2 zusammengefasst.

[0665] Die Messung der Lebensfähigkeit von Zellen in Gegenwart von steigenden Konzentrationen einer Testverbindung zu unterschiedlichen Zeitpunkten wird verwendet, um sowohl die Zytotoxizität als auch die Wirkung der Verbindung auf die Zellproliferation zu beurteilen.

Biologische Daten

[0666] IC50-Daten (oder Daten über die prozentuelle Aktivität) für verschiedene Verbindungen der vorliegenden Erfindung sowie Vergleichsverbindungen, die unter Verwendung der oben beschriebenen Test gewonnen wurden, sind in der nachstehenden Tabelle 1 und 2 zusammengefasst.

Tabelle 1-A
Biochemische Testdaten

Verbindung		HDAC-Hemmung (IC50, sofern nicht anders angegeben)		
Nr.	Bez.	HeLa	HDAC1	HDAC2
	TSA	5	15	17
1	PX082530	13%bei 1 µM		18%bei5 µM
2	PX082531	16%bei 1 µM		
3	PX082533	2%bei1 µM		
4	PX082534	1500		
5	PX082546	36%bei 1 µM		
6	PX082548	41%bei1 µM		
7	PX082549	43%bei1 µM		
8	PX083449	238		688
9	PX089048	34%bei1 µM		
10	PX089049	>1000		
11	PX089274	109		206
12	PX089275	466	175	480
13	PX089276	165	250	312
14	PX105687	21	33	29
15	PX105824	69	69	
16	PX105826	396		
17	PX105828	333		
18	PX106492	42%bei 500 nM		

Tabelle 1-A
Biochemische Testdaten

Verbindung		HDAC-Hemmung (IC50, sofern nicht anders angegeben)		
Nr.	Bez.	HeLa	HDAC1	HDAC2
19	PX106493	20	25	
20	PX106494	100		
21	PX106495	34% bei 500 nM		
22	PX106496	82		
23	PX106497	30% bei 500 nM		
24	PX106515	27.7		
25	PX106519	46% bei 500 nM		
26	PX116213	48% bei 500 nM		
27	PX116215	70% bei 500 nM		
28	PX116218	33		
29	PX116219	26% bei 500 nM		
30	PX116221	72% bei 500 nM		
31	PX116223	<12.5		
32	PX116246	52% bei 500 nM		
33	PX117231	72% bei 500 nM		
34	PX117232	43% bei 500 nM		
35	PX117421	85		
36	PX117461	20		
37	PX117720	40		
38	PX117723	46% bei 500 nM		
39	PX117726	35% bei 500 nM		

Tabelle 1-B
Biochemische Testdaten

Verbindung		HDAC-Hemmung (IC50, sofern nicht anders angegeben)		
Nr.	Bez.	HeLa	HDAC1	HDAC2
40	PX082532	21% bei 1µM		
41	PX106488	51% bei 500 nM		
42	PX106489	3300	4000	
43	PX116214	35% bei 500 nM		
44	PX116244	22		
45	PX117417	56% bei 500 nM		
46	PX117418	39% bei 500 nM		
47	PX117442	31% bei 500 nM		
48	PX117458	9% bei 500 nM		
49	PX117459	63% bei 500 nM		
50	PX117721	10% bei 100 nM		
51	PX117722	>100		
52	PX117728	>100		

Tabelle 1-C Biochemische Testdaten				
Verbindung		HDAC-Hemmung (IC50, sofern nicht anders angegeben)		
Nr.	Bez.	HeLa	HDAC1	HDAC2
53	PX083447	15%bei 1 µM		
54	PX083448	>1000		
55	PX083803	15%bei 1 µM		
56	PX083804	14%bei 1 µM		
57	PX083806	19%bei 1 µM		
58	PX083807	9%bei 1 µM		
59	PX083808	20000		
60	PX089283	21%bei 1 µM		
61	PX099268	18%bei 10 µM		
62	PX105552	500		967
63	PX105553	18	38	47
64	PX105554	21900		31000
65	PX105668	>10000		
66	PX105669			28000
67	PX105670	29%bei 1 µM		
68	PX105816	20%bei 500 nM		
69	PX105827	34%bei 500 nM		
70	PX105829	54	31	38
71	PX105830	82		
72	PX105831	33	64	69
73	PX105832	438		
74	PX105845	22%bei 500 nM		
75	PX105846	46%bei 500 nM		
76	PX105847	75		
77	PX105848	22	25	56
78	PX105849	29	50	63
79	PX105850	28	25	75
80	PX105851	18	12	50
81	PX106491	83		
82	PX106513	43%bei500 nM	438	
83	PX106516	27%bei 500 nM		
84	PX106517	83		
85	PX106518	62		
86	PX106520	63		
87	PX106521	138		
88	PX106524	57%bei 500 nM		
89	PX106525	28	37	
90	PX106526	9.1		
91	PX106527	24		
92	PX106528	67%bei 500 nM		

Tabelle 1-C
Biochemische Testdaten

Verbindung		HDAC-Hemmung (IC50, sofern nicht anders angegeben)		
Nr.	Bez.	HeLa	HDAC1	HDAC2
93	PX116210	19%bei 500 nM		
94	PX116211	53%bei 500 nM		
95	PX116212	72%bei 500 nM		
96	PX116216	100		
97	PX116217	17%bei 500 nM		
98	PX116220	6.3		
99	PX116224	78%bei 500 nM		
100	PX116226	562		
101	PX116230	unlöslich		
102	PX116231	51% bei 500 nM		
103	PX116232	10		
104	PX116234	15		
105	PX116235	10		
106	PX116241	39% bei 500 nM		
107	PX117224	81%bei 500 nM		
108	PX117237	63		
109	PX117239	85%bei 500 nM		
110	PX117247	19		
111	PX117249	64%bei 500 nM		
112	PX117254	40		
113	PX117255	50		
114	PX117261	51%bei 500 nM		
115	PX117406	48%bei 500 nM		
116	PX117407	40%bei 500 nM		
117	PX117408	41%bei 500 nM		
118	PX117415	62		
119	PX117416	75%bei 500 nM		
120	PX117419	46%bei 500 nM		
121	PX117420	73%bei 500 nM		
122	PX117430	85		
123	PX117436	64%bei 500 nM		
124	PX117437	95%bei 500 nM		
125	PX117441	48		
126	PX117444	688		
127	PX117451	31		
128	PX117454	263		
129	PX117456	3		
130	PX117706	320		
131	PX117707	235		
133	PX117711	440		
134	PX117717	22		

Tabelle 1-C
Biochemische Testdaten

Verbindung		HDAC-Hemmung (IC50, sofern nicht anders angegeben)		
Nr.	Bez.	HeLa	HDAC1	HDAC2
135	PX117718	67		
136	PX117719	15		
137	PX117729	13% bei100 nM		
138	PX117737	1200		
139	PX117738	131		
140	PX117767	90		
141	PX117783	100		
142	PX117785	192		
143	PX117797	688		

Tabelle 2-A
Daten des auf Zellen basierenden Antiproliferationstests

Verbindung		Zellproliferationshemmung, WST-1 (IC50, sofern nicht anders angegeben)			
Nr.	Bez.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
	TSA	0.350	0.38	0.2	0.042
	Oxamflatin	1.1	4.56	3.53	0.260
	MS-275		9.16	3.1	0.365
	SAHA	2.2	6.82	5.3	0.750
4	PX082534	24			
8	PX083449	6.3			
11	PX089274	4.4			
12	PX089275	2.3			
13	PX089276	6.3			
14	PX105687	1.1	2.6		0.40
15	PX105824	5.2			
16	PX105826	18			
17	PX105828	17			
19	PX106493	0.36	2.1		0.20
22	PX106496	5.8			
24	PX106515	3.6	1.8		2.7
31	PX116223	<0.310	1.7	1.3	0.22
35	PX117421	3.1			
36	PX117461	>5			
37	PX117720	1.8	2.5		0.26
38	PX117723		10.0		1.2
39	PX117726		4.1		9.9

Tabelle 2-B
Daten des auf Zellen basierenden Antiproliferationstests

Verbindung		Zellproliferationshemmung, WST-1 (IC50, sofern nicht anders angegeben)			
Nr.	Bez.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
42	PX106489	60			
44	PX116244	<0.310			
50	PX117721	20	12		1.2
51	PX117722		>30		8.8
52	PX117728		28		4.1

Tabelle 2-C
Daten des auf Zellen basierenden Antiproliferationstests

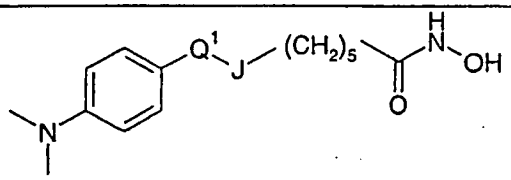
Verbindung		Zellproliferationshemmung, WST-1 (IC50, sofern nicht anders angegeben)			
Nr.	Bez.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
62	PX105552	10	10		7.9
63	PX105553	5.7	7.5	2.4	3.7
64	PX105554	114			20
70	PX105829	3.8			
71	PX105830	14			
72	PX105831	9			
76	PX105847	8.3			
77	PX105848	4.3			
78	PX105849	5.3			
79	PX105850	6.3			
80	PX105851	4.2			
81	PX106491	0.52			
84	PX106517	0.47			
85	PX106518	0.65			
86	PX106520	8.4			
87	PX106521	46			
89	PX106525	4.7	2.8		3.6
90	PX106526	2.1			
91	PX106527	1.0			
96	PX116216	6.0			
98	PX116220	3.7	9.5	2.4	4.5
100	PX116226	4.1	5.1		3.2
103	PX116232	18.3	2.7	1.7	7.3
104	PX116234	3.4	3.6		2.7
105	PX116235	1.0	2.6		0.70
106	PX116241	56.0			
107	PX117224	26.0			
108	PX117237	17.0			
109	PX117239	10.0			
110	PX117247	0.57			
111	PX117249	11			

Tabelle 2-C Daten des auf Zellen basierenden Antiproliferationstests					
Verbindung		Zellproliferationshemmung, WST-1 (IC50, sofern nicht anders angegeben)			
Nr.	Bez.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
112	PX117254	6.6			
113	PX117255	18			
114	PX117261	71			
115	PX117406	6.9			
116	PX117407	13			
117	PX117408	11			
118	PX117415	11			
119	PX117416	7.4	8.5		3.6
120	PX117419	13	>30		3.5
121	PX117420	15	23.5		5.3
122	PX117430	27	4.4		4.6
123	PX117436	8.5	>30		3.5
124	PX117437	3.7	3.4		1.4
125	PX117441	17	4.9		4.3
126	PX117444	45			
127	PX117451	22	12		
128	PX117454	15	13		3.4
129	PX117456	0.65	0.74	0.25	0.18
130	PX117706	30	6.9		1.8
131	PX117707	43	7.7		1.5
133	PX117711	9.8	7.9		0.92
134	PX117717	5.9	2.34		0.41
135	PX117718	39	3.7		4.4
136	PX117719	6.8	0.94		0.56
137	PX117729	33	23		2.8
138	PX117737	32	>30		2.2
139	PX117738	24	3.2		1.7
140	PX117767	15	6.2		3.0
141	PX117783	6 µM	9.7 µM		1.6 µM
142	PX117785		Inactiv		Inactiv
143	PX117797	21	21		5.6

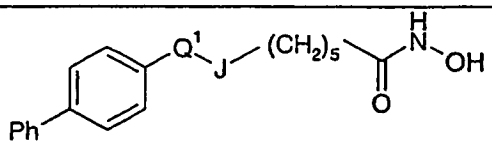
Vergleichsdaten für den Aryl-Leader Q^1

[0667] Vergleichsdaten für Gruppen von Verbindungen, worin der einzige Unterschied in der chemischen Struktur der Aryl-Leader ist, sind nachstehend angeführt.

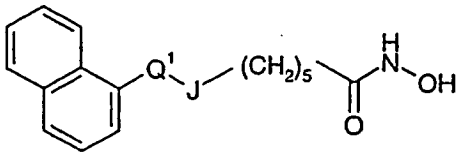
[0668] Verbindungen, die als Q^1 entweder eine kovalente Bindung oder einen Aryl-Leader mit einem Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen besitzen, weisen überraschender- und unerwarteterweise stärkere Aktivität auf als ihre Analoga, die als Q^1 einen Aryl-Leader mit einem Rückgrat aus 1 Kohlenstoffatom aufweisen. Die Beobachtung, dass ein Rückgrat aus 1 Atom als Q^1 deutlich geringere Aktivität bereitstellt als eine kovalente Bindung, dass aber ein Rückgrat aus 2 Atomen deutlich stärkere Aktivität bereitstellt als ein Rückgrat aus 1 Atom, ist überraschend und unerwartet.



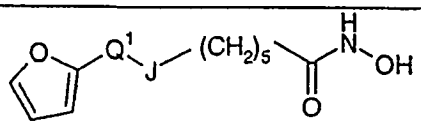
Verbindung	Q^1	J	HeLa IC50
PX89274	-	-CONH-	110 nM
PX117458	$-CH_2-$	-CONH-	9% bei 500 nM
PX106527	-CH=CHCH=CH-	-CONH-	24 nM



Verbindung	Q^1	J	HeLa IC50
PX106488	$-CH_2-$	-CONH-	51% bei 500 nM
PX105848	-CH=CHCH=CH-	-CONH-	22 nM



Verbindung	Q^1	J	HeLa IC50
PX105828	-	-CONH-	333 nM
PX117441	-CH=CH-	-CONH-	48 nM
PX117237	-CH=CHCH=CH-	-CONH-	63 nM

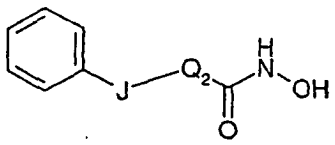


Verbindung	Q^1	J	HeLa IC50
PX105826	-	-CONH-	400 nM
PX105827	$-CH_2CH_2-$	-CONH-	34% bei 500 nM
PX106491	-CH=CH-	-CONH-	83 nM

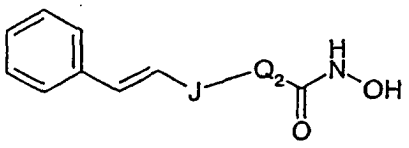
Vergleichsdaten für den Säure-Leader Q^2

[0669] Vergleichsdaten für Gruppen von Verbindungen, worin der einzige Unterschied in der chemischen Struktur der Säure-Leader ist, sind nachstehend angeführt.

[0670] Verbindungen, die als Q^2 eine Alkylengruppe (z.B. mit einem Rückgrat aus zumindest 3, 4, 5 Kohlenstoffatomen) besitzen, weisen überraschender- und unerwarteterweise stärkere Aktivität auf als ihre Analoga, die als Q^1 einen Aryl-Leader mit einer Arylengruppe (z.B. Arylen-Alkylen) aufweisen.

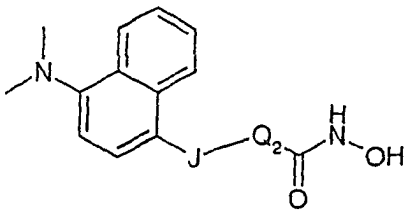


Verbindung	J	Q^2	HeLa IC50
PX117231	-CONH-	-PhCH=CH-	72%bei 1µM
PX117232	-CONH-	-$PhCH_2CH_2$-	43% bei1µM
PX83449	-CONH-	- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-	238 nM

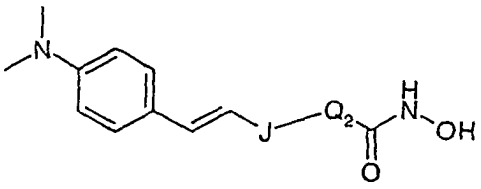


Verbindung	J	Q^2	HeLa IC50
PX106513	-CONH-	-PhCH=CH-	43% bei 1µM
PX106517	-CONH-	- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-	83 nM

[0671] Verbindungen, die als Q^2 eine Alkylengruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 4 Kohlenstoffatomen oder zumindest 5 Kohlenstoffatomen aufweisen, weisen überraschender- und unerwarteterweise stärkere Aktivität auf als ihre Analoga, die als Q^1 kürzere Rückgratlängen aufweisen.



Verbindung	J	Q^2	HeLa IC50
PX082530	-CONH-	-CH_2CH_2-	13% bei 1µM
PX082533	-CONH-	- $CH_2CH_2CH_2$-	2%bei 1µM
PX082534	-CONH-	- $CH_2CH_2CH_2CH_2$-	1500 nM
PX089275	-CONH-	-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-	466



Verbindung	J	Q^2	HeLa IC50
PX083448	-CONH-	-CH_2CH_2-	>1000
PX083808	-CONH-	- $CH_2CH_2CH_2$-	>20000
PX105832	-CONH-	- $CH_2CH_2CH_2CH_2$-	438
PX105533	-CONH-	-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-	18
PX106518	-CONH-	-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-	62
PX105851	-CONH-	-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-	18

LITERATURVERZEICHNIS

[0672] Eine Reihe von Patenten und Veröffentlichungen wurde hierin zitiert, um die Erfindung und den Stand der Technik, der für die Erfindung relevant ist, umfassender zu beschreiben und zu offenbaren. Die genauen Quellenangaben für diese Zitate sind nachstehend angeführt.

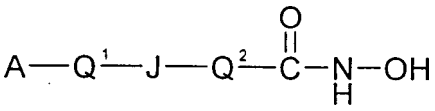
Andrews et al., 2000, Int. J. Parasitol., Bd. 30, Nr. 6, pp. 761-768.

Anghelova, Y. et al., 1973, Chem. Ber., Bd. 106, p. 2643.
Backer, H. J., et al., 1940, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, Bd. 59, p. 423.
Banerji, A., et al., 1984, Indian J. Chem., Bd. 23B, pp. 546-549.
Bellamy, F. D., et al., 1984, Tetrahedron Letters, Bd. 25, Nr. 8, p. 839.
Bernhard, D. et al., 1999, "Apoptosis induced by the histonedeacetylase inhibitor sodium butyrate in human-leukemic lymphoblasts", FASEB J., Bd. 13, Nr. 14, pp. 1991-2001.
Bernstein et al., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd. 97, Nr. 25, pp. 13708-13713.
Bistrzycki, 1912, Chem. Ber., Bd. 45, p. 3483.
Brehm, A., et al., 1998, "Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to represstranscription", Nature, 1998, Bd. 391, pp. 597-601.
Breslow et al., 1994, "Potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof", US-Patent Nr. 5.369.108, ausgegeben am 29. November 1994.
Breslow et al., 1995, "Novel potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof", veröffentlichte internationale (PCT-) Patentanmeldung Nr. WO 95/31977, veröffentlicht am 30. November 1995.
Breslow et al., 1997, "Potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof", US-Patent Nr. 5.700.811, ausgegeben am 23. Dezember 1997.
Carbonnier, J., et al., 1981, PhysioPlant., 1981, Bd. 51, p. 1.
Chang et al., 2000, Nucleic Acids Res., Bd. 28, Nr. 20, pp. 3918-3925.
Chen, W.-S., et al., 1978, Biochemistry, Bd. 17, Nr. 23, p. 4916.
Copeland, R. A. B., et al., 1943, J. Amer. Chem. Soc., Bd. 65, p. 1072.
Corneil et al., 1998, veröffentlichte japanische Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer JP 10114681 A2.
Dangond et al., 1998, Biochem. Biophys. Res. Commun., Bd. 242, Nr. 3, pp. 648-652.
David, G., et al., 1998, Oncogene, Bd. 16 (19), pp. 2549-2556.
Davie, J. R., 1998, "Covalent modifications of histones: expression from chromatic templates", Curr. Opin. Genet. Dev., Bd. 8, pp. 173-178.
Delorme et al., 2001, "Inhibitors of Histone Deacetylase", veröffentlichte internationale (PCT-) Patentanmeldung Nr. WO 01/38322, veröffentlicht am 31. Mai 2001.
Desai et al., 1999, Proc. AACR, Bd. 40, Abstract Nr. 2396.
Emiliani, S., et al., 1998, "Characterization of a human RPD3ortholog, HDAC3", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd. 95, p. 2795-2800.
Finnin et al., 1999, Nature, Bd. 401, pp. 188-193.
Furukawa et al., 1998, U. S. Patent Nr. 5.834.249, "Process for production of protein", 10. November 1998.
Geerts et al., 1998, europäisches Patent, Veröffentlichungs-Nr. EP 0 827 742 A1, veröffentlicht am 11. März 1998.
Glick, R. D., et al., 1999, "Hybrid polar histonedeacetylase inhibitor induces apoptosis and CD95/CD95 ligand expression in humanneuroblastoma", Cancer Research, Bd. 59, Nr. 17, pp. 4392-4399.
Grozinger et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd. 96, pp. 4868-4873. Hashimoto, N., et al., 1989, "Cell proliferation inhibitors", europäisches Patent, Veröffentlichungs-Nr. EP 0 301 861 A1.
Hoshikawa, Y., et al., 1994, Exp. Cell. Res., Bd. 214(1), pp. 189-197.
Howe, L., et al., 1999, Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr., Bd. 9 (3-4), pp. 231-243.
Iavarone et al., 1999, Mol. Cell Biol., Bd. 19, Nr. 1, pp. 916-922.
Jung et al., 1997, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Bd. 7, Nr. 13, pp. 1655-1658.
Jung et al., 1999, J. Med. Chem., Bd. 42, pp. 4669-4679.
Kao et al., 2000, Genes & Dev., Bd. 14, p. 55-66.
Kato et al., 1998, US-Patent Nr. 5,804,601, "Aromatic hydroxamic acid compounds, their production and use", 8. September 1998.
Kijima et al., 1993, J. Biol. Chem., Bd. 268, pp. 22429-22435.
Kim et al., 1999, Oncogene. Bd. 18 (15), pp. 2461-2470.
Kim et al., 2001, Nature Medicine, Bd. 7, Nr. 4, pp. 437-443.
Kim, M. S., et al., 2001, "Histonedeacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumour suppressor genes", Nature Medicine, Bd. 7., Nr. 4, pp. 437-443.
Kimura et al., 1994, Biol. Pharm. Bull., Bd. 17, Nr. 3, pp. 399-402.
Kitamura, K., et al., 2000, Br. J. Haematol., Bd. 108 (4), pp. 696-702.
Kouzarides, T., 1999, "Histoneacetylases anddeacetylases in cell proliferation," Curr. Opin. Genet. Dev., Bd. 9, Nr. 1, pp. 40-48.
Kuusisto et al., 2001, Biochem. Biophys. Res. Commun., Bd. 280, Nr. 1, pp. 223-228.
Kwon et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd. 95, pp. 3356-3361.
Laherty, C. D., et al., 1997, Cell, Bd. 89 (3), pp. 349-356.
Lea and Tulsyan, 1995, Anticancer Res., Bd. 15, pp. 879-883.
Lea et al., 1999, Int. J. Oncol., Bd. 2, pp. 347-352.

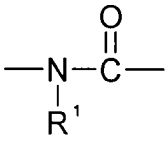
Lin, R. J., et al., 1998, Nature, Bd. 391 (6669), pp. 811-814.
Massa et al., 26. Mai 2001, Journal of Medicinal Chemistry, Bd. 44, Nr. 13, pp. 2069-2072.
McCaffrey et al., 1997, Blood, Bd. 90, Nr. 5, pp. 2075-2083.
Mielnicki, L. M., et al., 1999, Exp. Cell. Res., Bd. 249(1), pp. 161-176.
Ng, H. H., and Bird, A., 2000, Trends Biochem. Sci., Bd. 25 (3), pp. 121-126.
Niki et al., 1999, Hepatology, Bd. 29, Nr. 3, pp. 858-867.
Nokajima et al., 1998, Exp. Cell Res., Bd. 241, pp. 126-133.
Ohtani et al., 1993, "Hydroxamic acid derivatives based on aromatic sulfonamide", veröffentlichte internationale (PCT-) Patentanmeldung Nr. WO 93/12075, veröffentlicht am 24. Juni 1993.
Ohtaniet al., 1996, "(2E)-5-[3-[(Phenylsulfonyl)amino]phenyl]-pent-2-en-4-ynohydroxamic acid and its derivatives as novel and potent inhibitors of ras transformation", J. Medicinal Chemistry, Bd. 39, Nr. 15, pp. 2871-2873.
Onishi et al., 1996, Science, Bd. 274, pp. 939-940.
Parsons et al., 1998, "Hydroxamic acid compounds having anticancer and anti parasitic properties", veröffentlichte internationale (PCT-) Patentanmeldung Nr. WO 98/55449, veröffentlicht am 10. Dezember 1998.
Pazin, M. J., et al., 1997, "What's up and down with histone deacetylation and transcription?", Cell, Bd. 89, Nr. 3, pp. 325-328.
Richon et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd. 93, pp. 5705-5708.
Richon et al., 1998, "A class of hybrid poler inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd. 95, pp. 3003-3007.
Richon et al., 2001, "Novel class of cytodifferentiating agents and histone deacetylase inhibitors, and methods of use thereof", veröffentlichte internationale (PCT-) Patentanmeldung Nr. WO 01/18171, veröffentlicht am 15. März 2001.
Saito et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd. 96, pp. 4592-4597.
Saunders, N., et al., 1999, "Histonedeacetylase inhibitors as potential anti-skin cancer agents", Cancer Res., Bd. 59, Nr. 2 pp. 399-404.
Sonoda, H., et al., 1996, Oncogene, Bd. 13, pp. 143-149.
Spencer, V. A., and Davie, J. R., 1999, Gene, Bd. 240(1), pp. 1-12.
Suzuki et al., 1998, japanisches Patent, Veröffentlichungs-Nr. 10-182583, veröffentlicht am 7. Juli 1998.
Suzuki et al., 1999, "Synthesis and histonedeactylase inhibitory activity of new benzamide derivatives", J. Med. Chem., Bd. 42, pp. 3001-3003.
Takahashi et al., 1996, J. Antibiot. (Tokyo), Bd. 49, Nr. 5, pp. 453-457.
Takahashi, I., et al., 1996, "Selective inhibition of IL-2 gene expression by trichostatin A, a potent inhibitor of mammalian histone deacetylase", J. Antibiot. (Tokyo), Bd. 49, Nr. 5, pp. 453-457.
Tauton, J., et al., 1996, "A mammalian histonedeacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p", Science, Bd. 272, pp. 408-411.
Tsuji et al., 1976, J. Antibiot. (Tokyo), Bd. 29, Nr. 1, pp. 1-6.
Ueda, H., et al., 1994, J. Antibiot. (Tokyo), Bd. 47 (3), pp. 315-323.
Van den Wyngaert et al., 2000, FEBS, Bd. 478, pp. 77-83.
Vig, B., et al., 1977, Indian J. Chem., Bd. 15B, pp. 1048-9.
Vigushin et al., 2001, Clin. Cancer Res., Bd. 7, Nr. 4, pp. 971-976.
Villieras, J., et al., 1983, Synthesis, pp. 300-3.
Warrell et al., 1998, J. Natl. Cancer Inst., Bd. 90, pp. 1621-1625.
Wong, J., et al., 1998, EMBO J., Bd. 17 (2), pp. 520-534.
Yang, W. M., et al., 1996, "Transcriptional repression of YY1 is mediated by interaction with a mammalian homolog of the yeast global regulator RPD3", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd. 93, pp. 12845-12850.
Yang, W. M., et al., 1997, "Isolation and characterization of cDNAs corresponding to an additional member of the human histonedeacetylase gene family", J. Biol. Chem., Bd. 272, pp. 28001-28007.
Yoshida et al., 1995, Bioessays, Bd. 17, pp. 423-430.
Yoshida, M., and Horinouchi, S., 1999, Ann. N. Y. Acad. Sci., Bd. 886, pp. 23-36.
Yoshida, M., Beppu, T., 1988, "Reversible arrest of proliferation of rat 3Y1 fibroblasts in both G1 and G2 phases by trichostatin A", Exp. Cell. Res., Bd. 177, pp. 122-131.
Yoshida, M., et al., 1990a, J. Biol. Chem., Bd. 265(28), pp. 17174-17179.
Yoshida, M., et al., 1990b, J. Antibiot. (Tokyo), Bd. 43 (9), pp. 1101-1106.

Patentansprüche

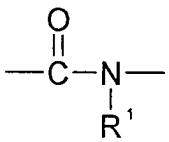
1. Verbindung der Formel



worin:
A eine Arylgruppe ist;
Q^1 eine Aryl-Leadergruppe mit einem Rückgrat aus zumindest 2 Kohlenstoffatomen ist;
J eine Amidbindung ist, die ausgewählt ist aus:



und



R^1 ein Amidosubstituent ist; und
Q^2 eine Säure-Leadergruppe ist;
und worin:
A eine C_{5-20}-Arylgruppe ist und unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Trifluormethoxy, Phenoxy, Methylthio, Trifluormethylthio, Hydroxymethyl, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Amido, Acetamido, Acetyl, Nitro, Sulfonamido und Phenyl;
die Aryl-Leadergruppe Q^1 eine teilweise ungesättigte C_{2-7}-Alkylengruppe ist und unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen, ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Ether, C_{5-20}-Aryl, Acyl, Amido und Oxo, substituiert ist;
der Amidosubstituent R^1
Wasserstoff,
C_{1-7}-Alkyl,
C_{3-20}-Heterocyclyl oder
C_{5-20}-Aryl ist;
die Säure-Leadergruppe Q^2
C_{3-7}-Alkylen,
C_{5-20}-Arylen,
C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen oder
C_{1-7}-Alkylen-C_{5-20}-Arylen ist;
und die Arylengruppe unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Methylthio, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Acetamido, Nitro und Phenyl; und
die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen aufweist;
und worin:
wenn Q^2 C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen ist
(i) die C_{1-7}-Alkylengruppierung keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung umfasst; oder
(ii) Q^2 ein Rückgrat mit weniger als 7 Kohlenstoffatomen aufweist; und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate, Amide, Ester und Ether davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin J $-C(=O)NR^1-$ ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin J $-NR^1C(=O)-$ ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 eine teilweise ungesättigte aliphatische C_{2-7}-Alkylengruppe ist.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 eine teilweise ungesättigte lineare C_{2-7}-Alkylengruppe ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 eine teilweise ungesättigte verzweigte C_{2-7}-Alkylengruppe ist.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 am Kohlenstoffatom, das neben J liegt, nicht gesättigt ist.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 3 Kohlenstoffatomen aufweist.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus zumindest 4 Kohlenstoffatomen aufweist.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus 2 bis 7 Kohlenstoffatomen aufweist.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus 3 bis 7 Kohlenstoffatomen aufweist.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus 2 Kohlenstoffatomen aufweist.

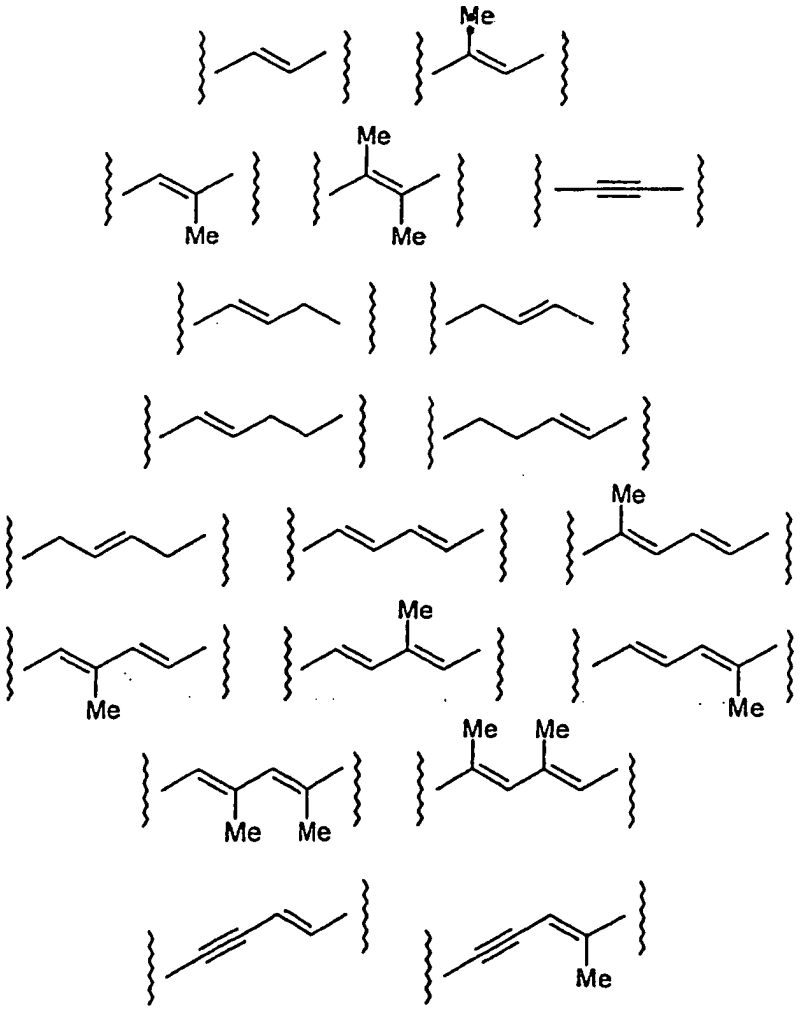
13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus 3 Kohlenstoffatomen aufweist.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 ein Rückgrat aus 4 Kohlenstoffatomen aufweist.

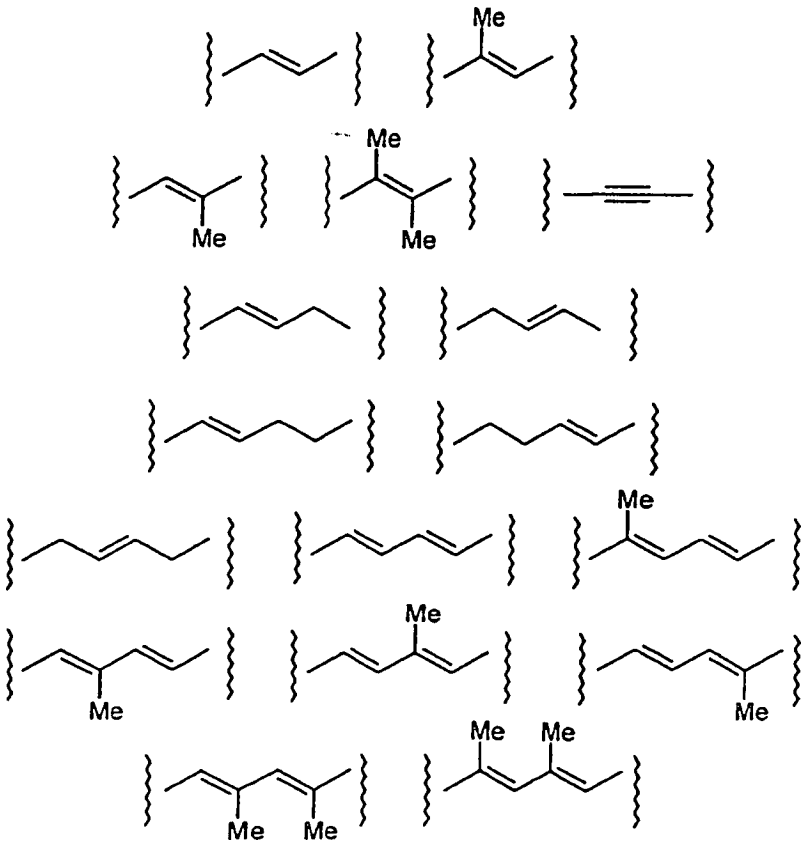
15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen, ausgewählt aus -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -OPr, -Ph und =O, substituiert ist.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 unsubstituiert ist.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 ausgewählt ist aus:



18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 ausgewählt ist aus:



19. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 ausgewählt ist aus:
-CH=CH-,
$-CH_2CH=CH-$,
-CH=CH-CH=CH-,
$-CH=CHC(CH_3)=CH-$,
-C≡C-CH=CH- und
$-C\equiv C-CH=C(CH_3)-$.

20. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 ausgewählt ist aus:
-CH=CH-,
$-CH_2CH=CH-$,
-CH=CH-CH=CH- und
$-CH=CHC(CH_3)=CH-$.

21. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Aryl-Leadergruppe Q^1 ausgewählt ist aus:
-CH=CH- und
-CH=CH-CH=CH-.

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine gesättigte C_{3-10}-Alkylengruppe ist.

23. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine gesättigte C_{3-7}-Alkylengruppe ist.

24. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine teilweise ungesättigte C_{3-10}-Alkylengruppe ist.

25. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine teilweise ungesättigte C_{3-7}-Alkylengruppe ist.

26. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine aliphatische C_{3-10}-Alkylengruppe ist.

27. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine lineare C_{3-10}-Alkylengruppe ist.

28. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine verzweigte C_{4-10}-Alkylengruppe ist.

29. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine alizyklische C_{4-10}-Alkylengruppe ist.

30. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine gesättigte lineare C_{3-10}-Alkylengruppe ist.

31. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine gesättigte aliphatische C_{3-7}-Alkylengruppe ist.

32. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine gesättigte lineare C_{3-7}-Alkylengruppe ist.

33. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine gesättigte verzweigte C_{4-7}-Alkylengruppe ist.

34. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 eine gesättigte alizyklische C_{4-7}-Alkylengruppe ist.

35. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 34, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus zumindest 4 Kohlenstoffatomen aufweist.

36. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 34, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus 3 bis 7 Kohlenstoffatomen aufweist.

37. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 34, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus 4 bis 7 Kohlenstoffatomen aufweist.

38. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 34, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus 4 Kohlenstoffatomen aufweist.

39. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 34, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus 5 Kohlenstoffatomen aufweist.

40. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 34, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 ein Rückgrat aus 6 Kohlenstoffatomen aufweist.

41. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 40, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 unsubstituiert ist.

42. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 ausgewählt ist aus: $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$ und $-(CH_2)_7-$.

43. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 ausgewählt ist aus: $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$ und $-(CH_2)_7-$.

44. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 ausgewählt ist aus: $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ und $-(CH_2)_6-$.

45. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 C_{5-20}-Arylen ist und unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Methylthio, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Acetamido, Nitro und Phenyl.

46. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 Phenylen ist und unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl,

Isopropyl, t-Butyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Methylthio, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Acetamido, Nitro und Phenyl.

47. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen ist und
(i) die C_{1-7}-Alkylengruppierung keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung umfasst; oder
(ii) Q^2 ein Rückgrat aus weniger als 7 Kohlenstoffatomen aufweist.

48. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen ist und
(i) die C_{1-7}-Alkylengruppierung keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung umfasst; oder
(ii) Q^2 ein Rückgrat aus weniger als 6 Kohlenstoffatomen aufweist.

49. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, 47 und 48, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 C_{5-20}-Arylen-C_{1-7}-alkylen oder C_{1-7}-Alkylen-C_{5-20}-arylen ist und die Arylengruppe unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Methylthio, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Acetamido, Nitro und Phenyl.

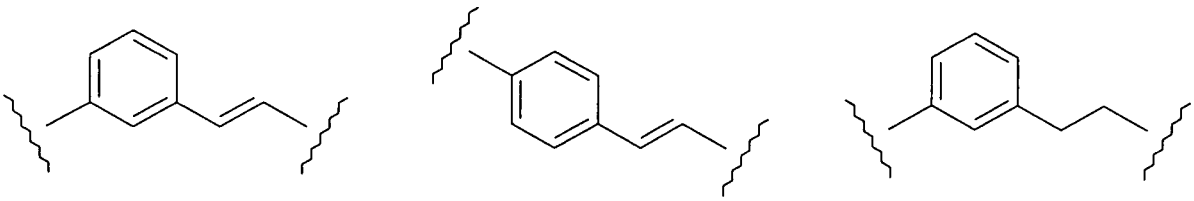
50. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, 47 und 48, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 C_{5-6}-Arylen-C_{1-7}-alkylen oder C_{1-7}-Alkylen-C_{5-6}-arylen ist und die Arylengruppe unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Methylthio, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Acetamido, Nitro und Phenyl.

51. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, 47 und 48, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 Phenylen-C_{1-7}-alkylen ist und die Phenylengruppe unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Methylthio, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Acetamido, Nitro und Phenyl.

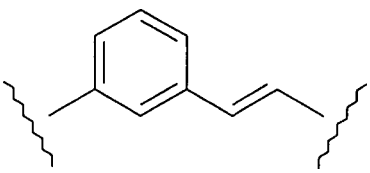
52. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, 47 und 48, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 Phenylen-meta-C_{1-7}-alkylen oder Phenylen-para-C_{1-7}-alkylen ist und die Phenylengruppe unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Methylthio, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Acetamido, Nitro und Phenyl.

53. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21 und 47 bis 52, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 unsubstituiert ist.

54. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 ausgewählt ist aus:



55. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Säure-Leadergruppe Q^2 Folgendes ist:



56. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 55, worin A C_{5-20}-Heteroaryl oder C_{5-20}-Carboaryl ist und unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Trifluormethoxy, Phenoxy, Methylthio, Trifluormethylthio, Hydroxymethyl, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Amido, Acetamido, Acetyl, Nitro, Sulfonamido und Phenyl.

57. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 55, worin A eine C_{5-20}-Arylgruppe ist, die von einem der Folgenden stammt: Benzol, Pyridin, Furan, Indol, Pyrrol, Imidazol, Naphthalin, Chinolin, Benzimidazol, Benzothiofuran, Fluoren, Acridin und Carbazol.

58. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 55, worin A eine Furanylgruppe ist und unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Trifluormethoxy, Phenoxy, Methylthio, Trifluormethylthio, Hydroxymethyl, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Amido, Acetamido, Acetyl, Nitro, Sulfonamido und Phenyl.

59. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 55, worin A eine Thiophenylgruppe ist und unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Trifluormethoxy, Phenoxy, Methylthio, Trifluormethylthio, Hydroxymethyl, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Amido, Acetamido, Acetyl, Nitro, Sulfonamido und Phenyl.

60. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 55, worin A eine Indolylgruppe ist und unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Trifluormethoxy, Phenoxy, Methylthio, Trifluormethylthio, Hydroxymethyl, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Amido, Acetamido, Acetyl, Nitro, Sulfonamido und Phenyl.

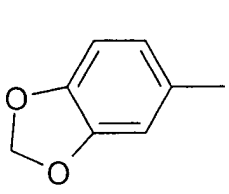
61. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 55, worin A eine Naphthylgruppe ist und unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Trifluormethoxy, Phenoxy, Methylthio, Trifluormethylthio, Hydroxymethyl, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Amido, Acetamido, Acetyl, Nitro, Sulfonamido und Phenyl.

62. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 55, worin A eine Benzimidazolylgruppe ist und unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Trifluormethoxy; Phenoxy, Methylthio, Trifluormethylthio, Hydroxymethyl, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Amido, Acetamido, Acetyl, Nitro, Sulfonamido und Phenyl.

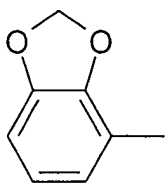
63. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 55, worin A eine Phenylgruppe ist, die unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Trifluormethoxy, Phenoxy, Methylthio, Trifluormethylthio, Hydroxymethyl, Amino, Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Amido, Acetamido, Acetyl, Nitro, Sulfonamido und Phenyl.

64. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 55, worin A eine Phenylgruppe ist, die unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der folgenden Gruppen substituiert ist: Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluormethyl und Nitro.

65. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 55, worin A ausgewählt ist aus:



und

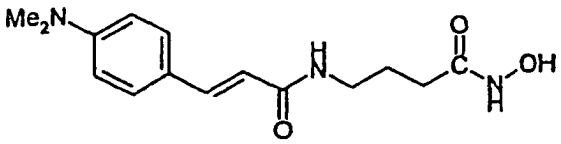


66. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 65, worin der Amidosubstituent R^1 Wasserstoff, C_{1-7}-Alkyl oder C_{5-20}-Aryl ist.

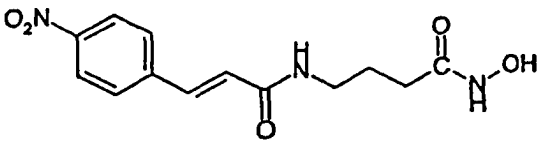
67. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 65, worin der Amidosubstituent R^1 Wasserstoff oder C_{1-7}-Alkyl ist.

68. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 65, worin der Amidosubstituent R^1 -H ist.

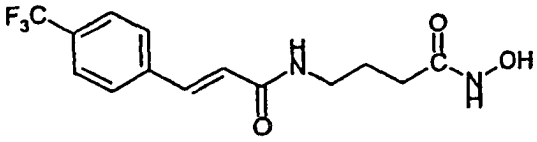
69. Verbindung, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen, und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate, Amide, Ester und Ether davon:



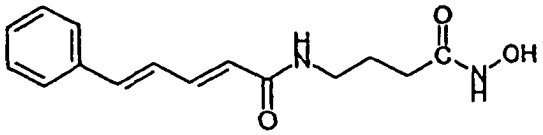
PX083447



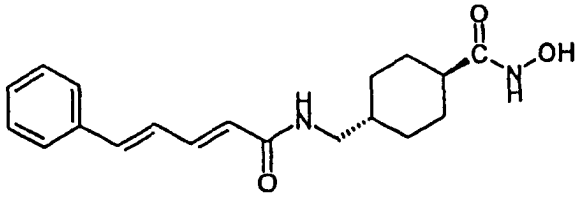
PX083803



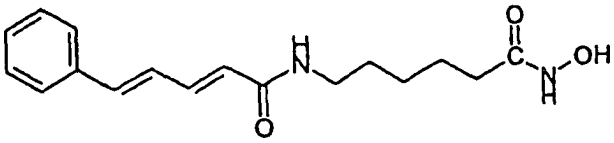
PX083804



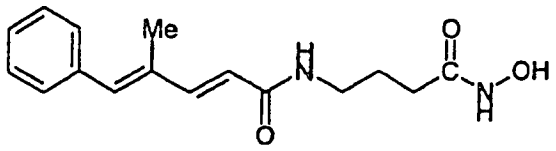
PX083808



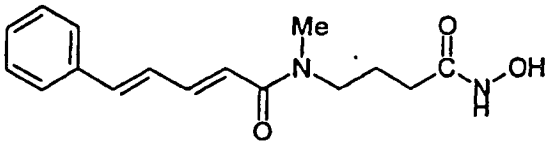
PX105552



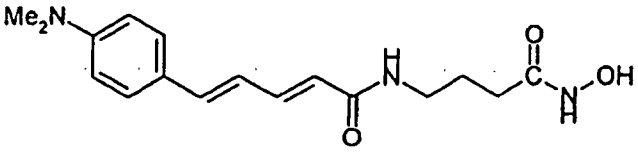
PX105553



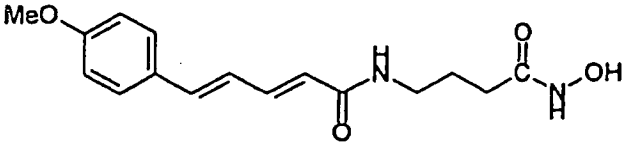
PX105554



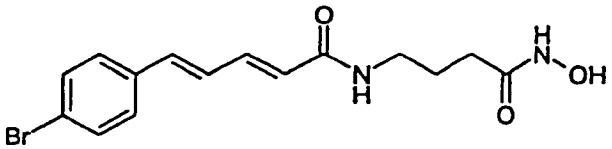
PX105668



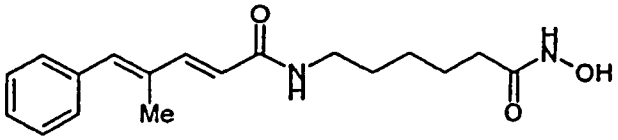
PX105669



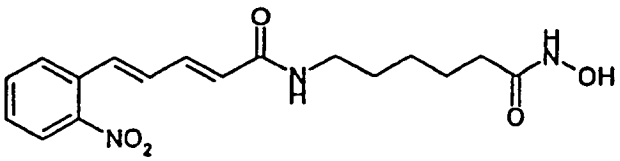
PX105670



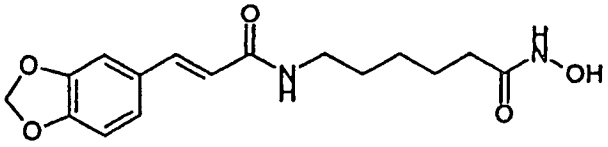
PX105816



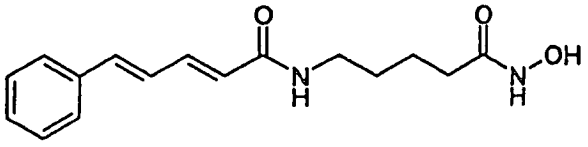
PX105829



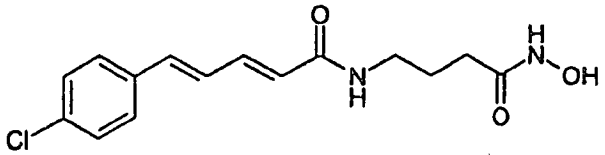
PX105830



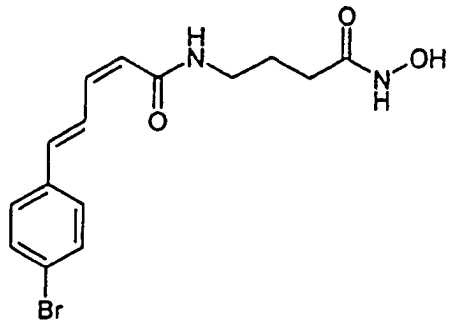
PX105831



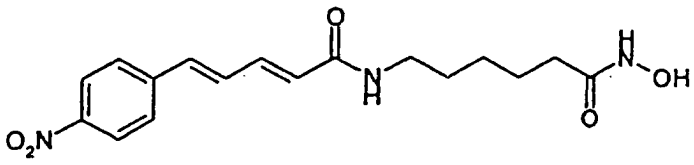
PX105832



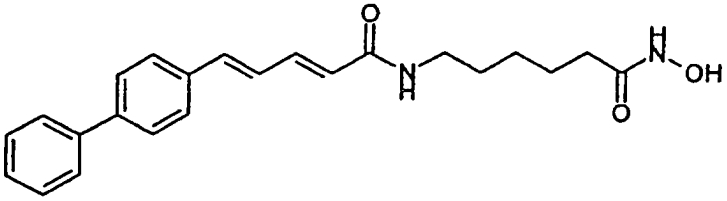
PX105845



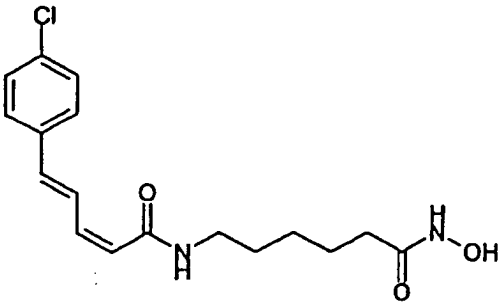
PX105846



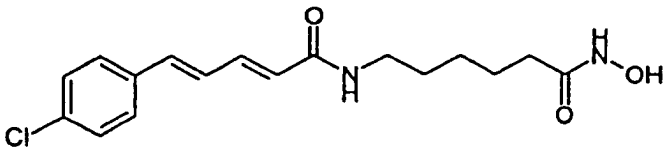
PX105847



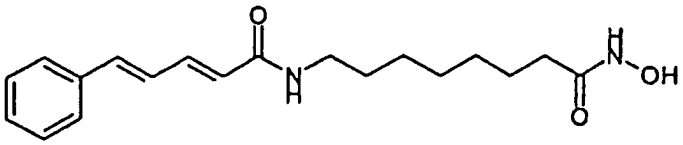
PX105848



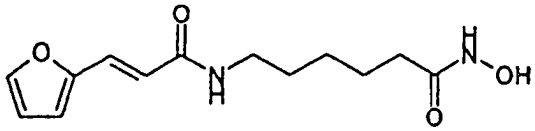
PX105849



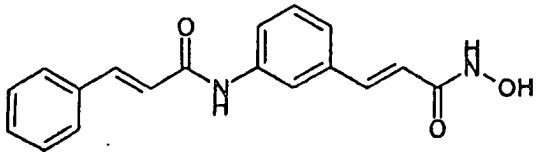
PX105850



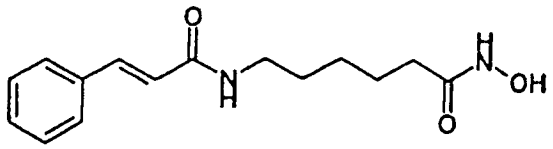
PX105851



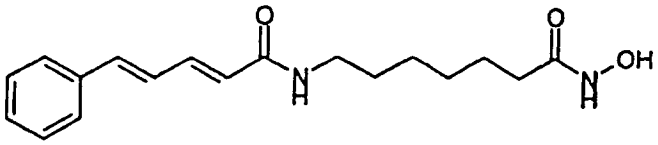
PX106491



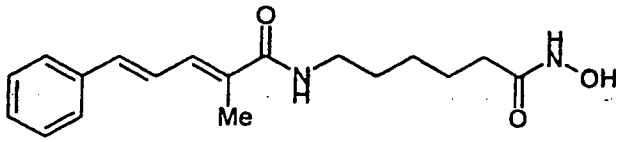
PX106513



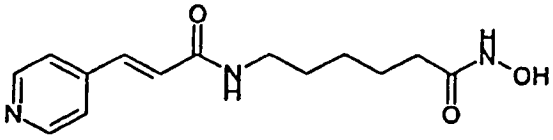
PX106517



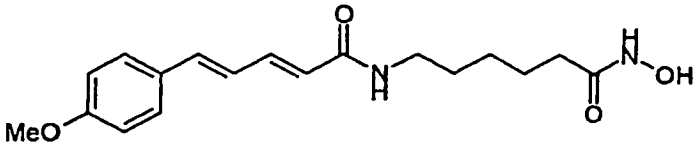
PX106518



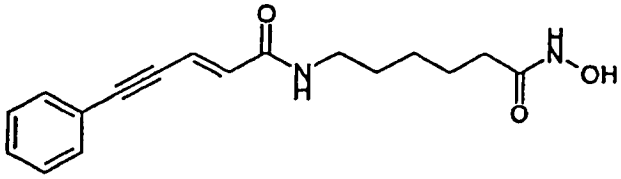
PX106520



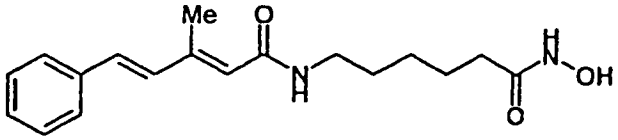
PX106521



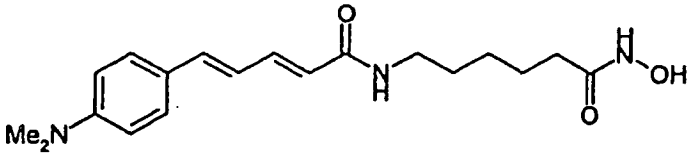
PX106524



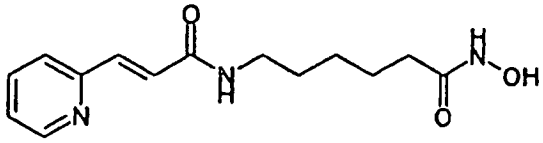
PX106525



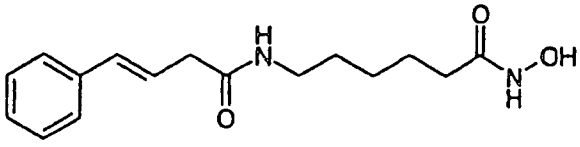
PX106526



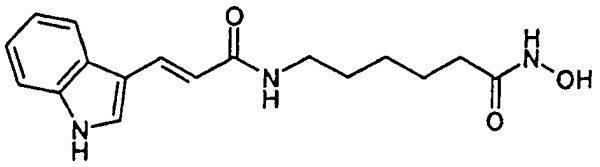
PX106527



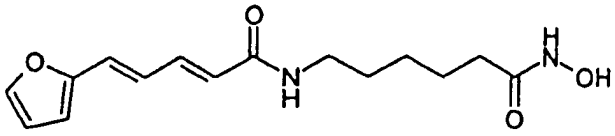
PX106528



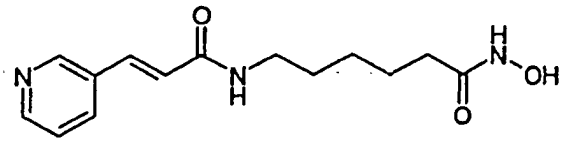
PX116211



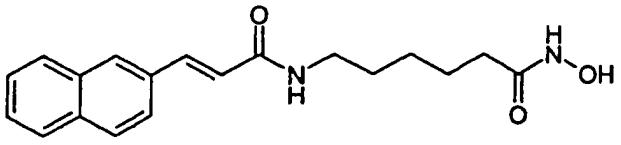
PX116220



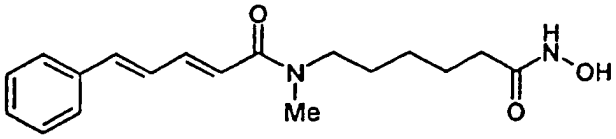
PX116230



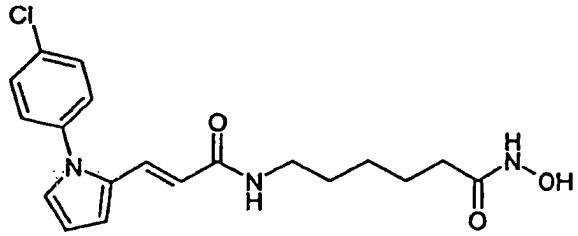
PX116231



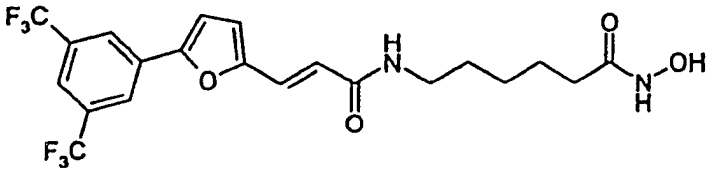
PX116232



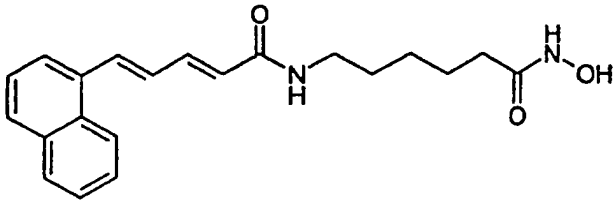
PX116234



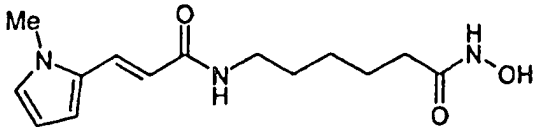
PX116235



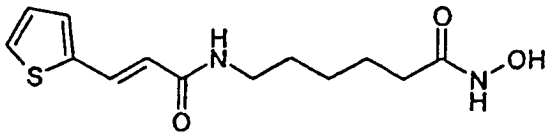
PX117224



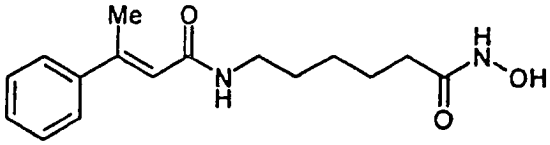
PX117237



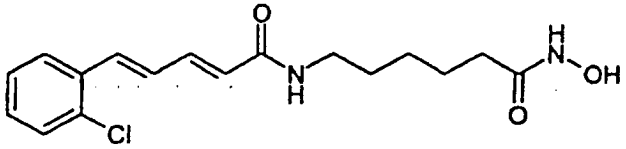
PX117239



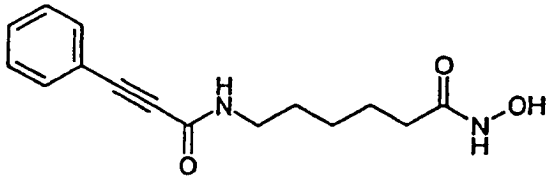
PX117247



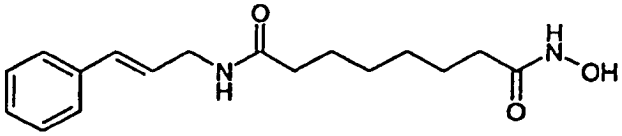
PX117254



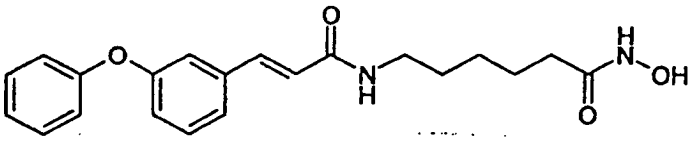
PX117255



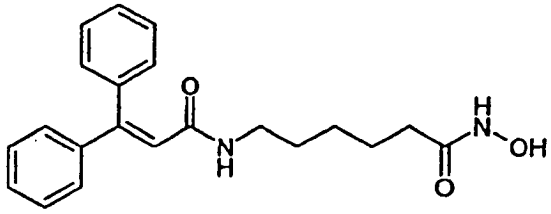
PX117415



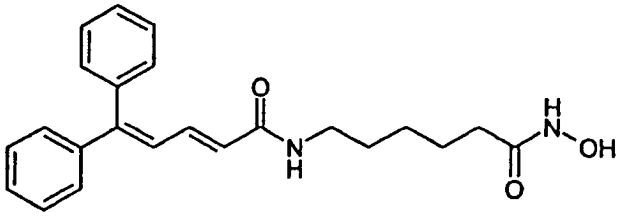
PX117416



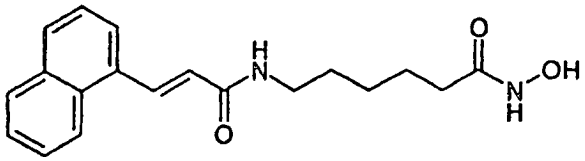
PX117430



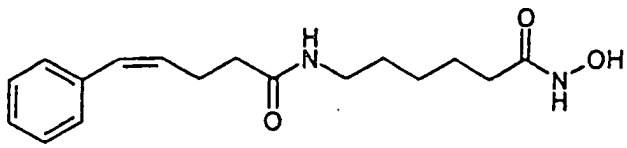
PX117436



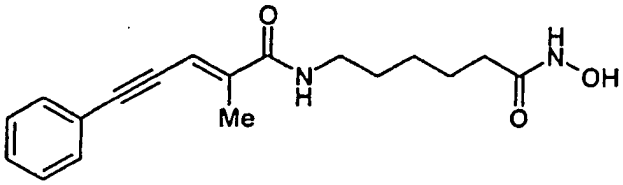
PX117437



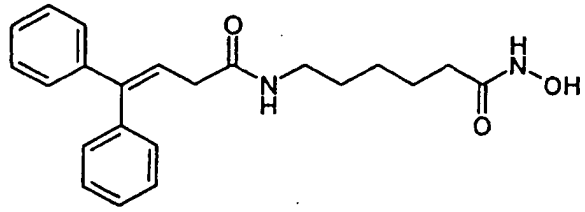
PX117441



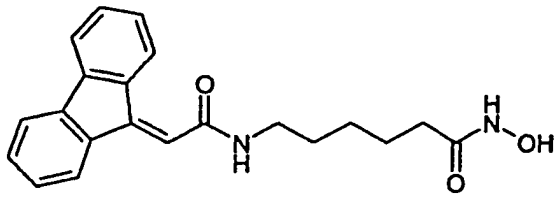
PX117444



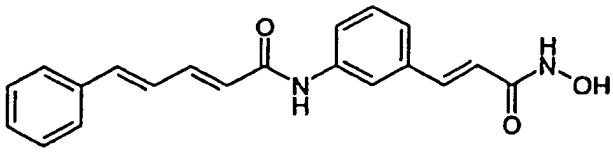
PX117451



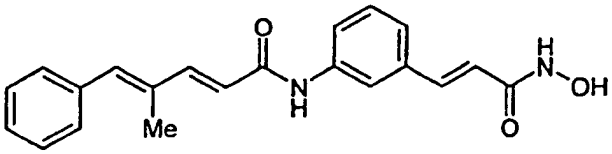
PX117454



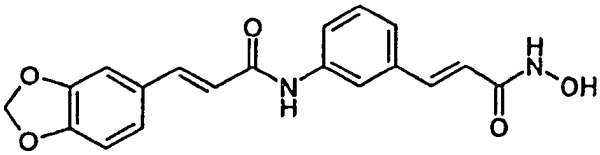
PX117456



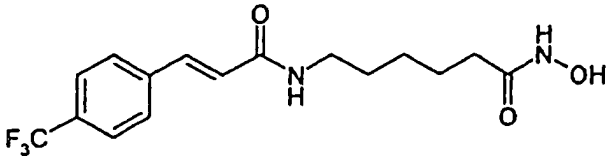
PX117706



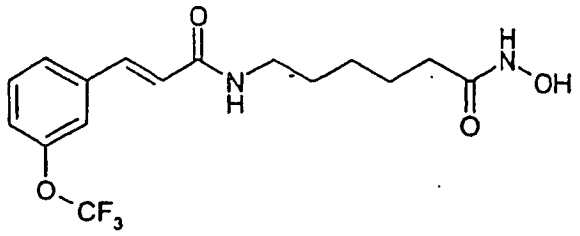
PX117707



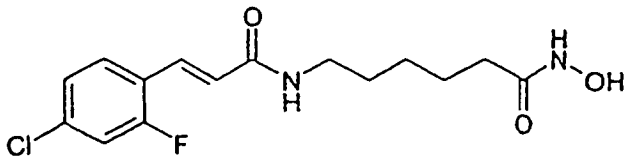
PX117711



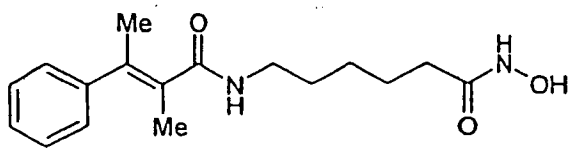
PX117717



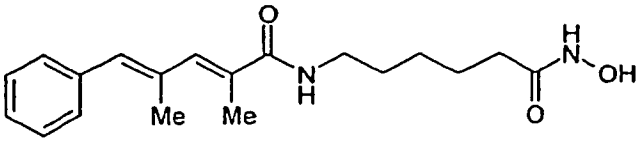
PX117718



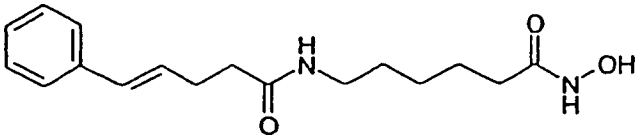
PX117719



PX117737

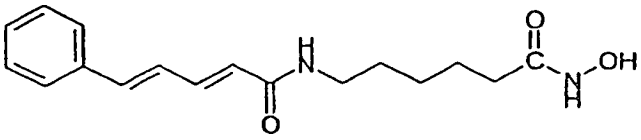


PX117738



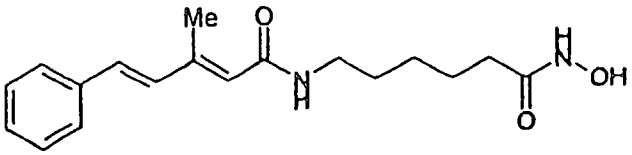
PX117797

70. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus einer Verbindung der folgenden Formel, und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate, Amide, Ester und Ether davon:



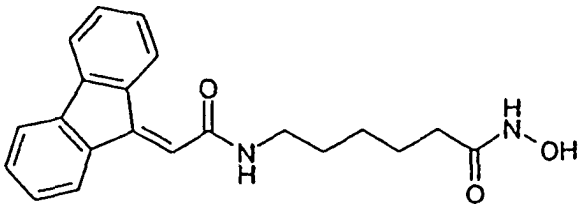
PX105553

71. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus einer Verbindung der folgenden Formel, und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate, Amide, Ester und Ether davon:



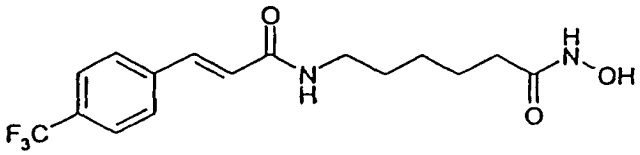
PX106526

72. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus einer Verbindung der folgenden Formel, und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate, Amide, Ester und Ether davon:



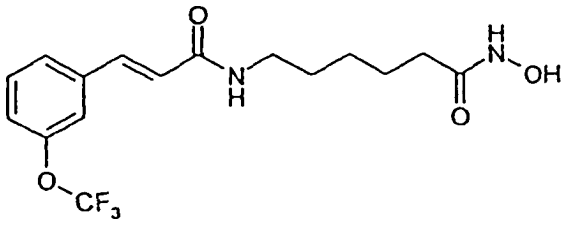
PX117456

73. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus einer Verbindung der folgenden Formel, und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate, Amide, Ester und Ether davon:



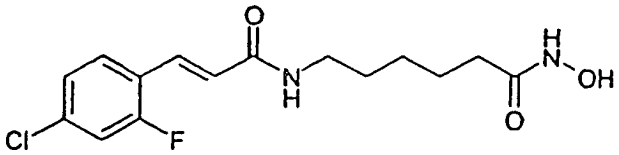
PX117717

74. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus einer Verbindung der folgenden Formel, und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate, Amide, Ester und Ether davon:



PX117718

75. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus einer Verbindung der folgenden Formel, und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate, Amide, Ester und Ether davon:



PX117719

76. Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 75 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünner.

77. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 75 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines menschlichen oder tierischen Körpers.

78. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 75 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines durch HDAC vermittelten Leidens des menschlichen oder tierischen Körpers.

79. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 75 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines proliferativen Leidens des menschlichen oder tierischen Körpers.

80. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 75 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung von Krebs im menschlichen oder tierischen Körper.

81. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 75 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung von Psoriasis im menschlichen oder tierischen Körper.

82. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 75 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung eines durch HDAC vermittelten Leidens.

83. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 75 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung eines proliferativen Leidens.

84. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 75 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs.

85. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 75 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Psoriasis.

86. Verfahren zur Hemmung von HDAC in einer Zelle in vitro, umfassend die Zelle mit einer wirksamen Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 75.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen