



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 27 940 T2 2005.06.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 977 745 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 27 940.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/04298**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 911 479.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/039313**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.03.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **11.09.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.02.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.06.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 295/12**

A61K 31/535, C07D 211/14, A61K 31/445

(30) Unionspriorität:

39795 04.03.1997 US

(73) Patentinhaber:

**Pharmacia Corp.(n.d.Ges.d.Staates Delaware), St.
Louis, Mo., US**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**GETMAN, P., Daniel, Chesterfield, US; BECKER, P.,
Daniel, Glenview, US; BARTA, E., Thomas,
Evanston, US; VILLAMIL, I., Clara, Glenview, US;
HOCKERMAN, L., Susan, Chicago, US; BEDELL,
J., Louis, Mt. Prospect, US; LI, H., Madeleine,
Vernon Hills, US; FRESKOS, N., John, Clayton,
US; HEINTZ, M., Robert, Ballwin, US; McDONALD,
J., Joseph, Ballwin, US; DeCRESCENZO, A., Gary,
St. Charles, US**

(54) Bezeichnung: **THIARYLSULFONAMID-HYDROXAMSÄUREDERIVATE**

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 Proteinase(Protease)-Inhibitoren, und insbesondere Thioarylsulfonamidhydroxamsäureverbindungen, die unter anderem geeignet sind als Inhibitoren für Matrixmetalloproteinasen, Zusammensetzungen aus diesen Verbindungen, Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen, Verfahren zur Herstellung der Verbindungen und Verfahren zur Behandlung pathologischer Zustände, die mit pathologischer Matrixmetalloprotease-Aktivität zusammenhängen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Bindegewebe, extrazelluläre Matrixbestandteile und Basalmembranen sind notwendige Bestandteile aller Säugetiere. Diese Bestandteile sind die biologischen Materialien, die biologischen Systemen, einschließlich Menschen und anderen Säugetieren, Festigkeit, Differenzierung, Verbindungen und in manchen Fällen Elastizität verleihen. Bindegewebsbestandteile umfassen z. B. Kollagen, Elastin, Proteoglykane, Fibronectin und Laminin. Diese biochemischen Stoffe bilden oder sind Bestandteile von Strukturen, wie z. B. Haut, Knochen, Zähne, Sehnen, Knorpel, Basalmembranen, Blutgefäße, Hornhaut des Auges und Glaskörper.

[0003] Unter normalen Bedingungen sind die Prozesse des Umsatzes und/oder der Reparatur von Bindegewebe unter Kontrolle und im Gleichgewicht. Der Verlust dieses Gleichgewichts aus irgendeinem Grund führt zu einer Reihe von Krankheiten. Die Inhibierung der Enzyme, die für den Verlust des Gleichgewichts verantwortlich sind, bildet einen Kontrollmechanismus für diese Gewebezersetzung und deshalb eine Behandlung dieser Krankheiten.

[0004] Der Abbau von Bindegewebe oder Bindegewebsbestandteilen wird bewirkt durch die Wirkung von Proteinaseenzymen, die von residenten Gewebezellen und/oder eindringenden Entzündungs- oder Tumorzellen freigesetzt werden. Eine Hauptklasse von Enzymen, die an dieser Funktion beteiligt sind, sind die Zinkmetalloproteinasen (Metalloproteasen oder MMPs).

[0005] Die Metalloproteaseenzyme werden in Klassen eingeteilt, wobei einige der Mitglieder mehrere verschiedene gebräuchliche Namen besitzen. Beispiele sind: Kollagenase I (MMP-1, Fibroblastkollagenase; EC 3.4.24.3); Kollagenase II (MMP-8, neutrophile Kollagenase; EC 3.4.24.34), Kollagenase III (MMP-13), Stromelysin 1 (MMP-3; EC 3.4.24.17), Stromelysin 2 (MMP-10; EC 3.4.24.22), Proteoglykanase, Matrilysin (MMP-7), Gelatinase A (MMP-2), 72 kDa-Gelatinase, Basalmembrankollagenase; EC 3.4.24.24), Gelatinase B (MMP-9, 92 kDa-Gelatinase; EC 3.4.24.35), Stromelysin 3 (MMP-11), Metalloelastase (MMP-12, HME, humane Makrophagenelastase) und Membran-MMP (MMP-14). MMP ist eine Abkürzung, die für die Bezeichnung Matrixmetalloprotease steht, wobei die angefügten Zahlen eine Unterscheidung zwischen speziellen Mitgliedern der MMP-Gruppe ermöglichen.

[0006] Die unkontrollierte Zersetzung von Bindegewebe durch Metalloproteasen ist ein Merkmal von vielen pathologischen Zuständen. Beispiele umfassen rheumatische Arthritis, Osteoarthritis, septische Arthritis; Cornea-, Epidermis- oder Magengeschwüre; Metastasis, Invasion oder Angiogenese von Tumoren; periodontale Erkrankungen; Proteinurie; Alzheimersche Krankheit; Koronarthrombose und Knochenkrankheiten. Störungen der Prozesse zur Reparatur von Verletzungen kommen ebenfalls vor. Dies kann eine falsche Wundheilung ergeben, die zu schwachen Reparaturen, Verwachsung und Vernarbungen führt. Die letztgenannten Defekte können zu Entstellungen und/oder dauerhaften Behinderungen führen, wie z. B. bei postchirurgischen Verwachsungen.

[0007] Matrixmetalloproteasen sind auch an der Biosynthese von Tumornekrosefaktor (TNF) beteiligt, und die Inhibierung der Bildung oder Wirkung von TNF und damit zusammenhängenden Verbindungen stellt einen wichtigen klinischen Krankheitsbehandlungsmechanismus dar. Z. B. ist TNF- α ein Cytokin, von dem gegenwärtig angenommen wird, dass es ursprünglich als ein zellgebundenes Molekül von 28 kD gebildet wird. Es wird als aktive Form von 17 kD freigesetzt, die eine große Zahl von nachteiligen Wirkungen in vitro und in vivo entfalten kann. Z. B. kann TNF die Wirkungen von Entzündung, rheumatischer Arthritis, Autoimmunkrankheit, multipler Sklerose, Transplantatabstossung, fibrotischer Krankheit, Krebs, Infektionskrankheiten, Malaria, mykobakterieller Infektion, Meningitis, Fieber, Psoriasis, kardiovaskuläre/pulmonale Wirkungen, wie z. B. postischämische Reperussionsverletzung, kongestives Herzversagen, Blutung, Koagulation, hyperoxische Alveolarverletzung, Strahlenschädigung und Reaktionen in akuten Phasen, wie diejenigen, die beobachtet werden bei Infektionen und Sepsis, sowie während Schockzuständen, wie z. B. septischem Schock und hämodynamischer Schock.

schem Schock, verursachen und/oder dazu beitragen. Die chronische Freisetzung von aktivem TNF kann Kachexie und Anorexie verursachen. TNF kann tödlich sein.

[0008] TNF- α -Konvertase ist eine Metalloproteinase, die an der Bildung von aktivem TNF- α beteiligt ist. Die Inhibierung von TNF- α -Konvertase hemmt die Bildung von aktivem TNF- α . Verbindungen, die die Aktivität beider MMPs hemmen, sind in den internationalen Veröffentlichungen der WIPO Nrn. WO 94/24140, WO 94/02466 und WO 97/20824 beschrieben worden. Es besteht jedoch nach wie vor ein Bedarf nach wirksamen MMP- und TNF- α -Konvertasehemmenden Mitteln. Es ist gezeigt worden, dass Verbindungen, die MMPs, wie z. B. Kollagenase, Stromelysin und Gelatinase, hemmen, die Freisetzung von TNF inhibieren (Gearing et al., *Nature* 376, 555–557 (1994), McGeehan et al., *Nature* 376, 558–561 (1994)).

[0009] MMPs sind auch an anderen biochemischen Prozessen in Säugetieren beteiligt. Dazu gehört die Steuerung der Ovulation, der nachgeburtlichen Gebärmutterrückbildung, möglicherweise der Einnistung, der Spaltung von APP (β -Amyloid-Precursor-Protein) zu der amyloiden Plaque und Inaktivierung des α_1 -Protease-Inhibitors (α_1 -PI). Die Inhibierung dieser Metalloproteasen gestattet die Steuerung der Fertilität und die Behandlung oder Vermeidung der Alzheimer'schen Krankheit. Darüber hinaus unterstützt die Erhöhung und Aufrechterhaltung der Mengen an endogenem oder verabreichtem Serinprotease-Inhibitorwirkstoff oder biochemischen Stoffen, wie z. B. α_1 -PI, die Behandlung und Verhinderung von Krankheiten, wie z. B. Emphysemen, Lungenkrankheiten, Entzündungskrankheiten, und Krankheiten des Alterns, wie z. B. des Verlusts der Dehnbarkeit und Elastizität von Haut oder Organen.

[0010] Die Inhibierung von ausgewählten MMPs kann auch in anderen Fällen wünschenswert sein. Die Behandlung von Krebs und/oder die Inhibierung der Metastasis und/oder die Inhibierung der Angiogenese sind Beispiele für Ansätze zur Behandlung von Krankheiten, wobei die selektive Inhibierung von Stromelysin (MMP-3), Gelatinase (MMP-2), Gelatinase B (MMP-9) oder Kollagenase III (MMP-13) die vergleichsweise wichtigsten zu inhibierenden Enzyme sind, insbesondere im Vergleich zu Kollagenase I (MMP-1). Ein Wirkstoff, der Kollagenase I nicht inhibiert, kann ein überlegenes therapeutisches Profil besitzen. Die Osteoarthritis – eine andere häufige Krankheit, von der angenommen wird, dass der Knorpelabbau in entzündeten Gelenken zumindest teilweise verursacht wird durch MMP-13, das aus Zellen, wie z. B. stimulierten Chondrozyten, freigesetzt wird – kann am besten behandelt werden durch Verabreichung von Wirkstoffen, von denen ein Wirkungsmechanismus die Inhibierung von MMP-13 ist; siehe z. B. Mitchell et al., *J. Clin. Invest.*, 97: 761–768 (1996), und Reboul et al., *J. Clin. Invest.*, 97: 2011–2019 (1996).

[0011] Inhibitoren von Metalloproteasen sind bekannt. Beispiele umfassen natürliche biochemische Stoffe, wie z. B. der Gewebe-Inhibitor von Metalloproteinase (TIMP), α_2 -Makroglobulin und deren Analoga oder Derivate. Diese sind Proteinmoleküle mit hohem Molekulargewicht, die inaktive Komplexe mit Metalloproteasen bilden. Eine Reihe kleiner Peptid-artiger Verbindungen, die Metalloproteasen inhibieren, sind beschrieben worden. Mercaptoamidpeptidyl-Derivate haben in vitro und in vivo ACE-Inhibierung gezeigt. Das sogenannte Angiotensin converting enzyme (ACE) trägt zur Bildung von Angiotensin II bei, welches eine hochwirksame Pressorsubstanz bei Säugetieren ist, und die Inhibierung dieses Enzyms führt zu einer Absenkung des Blutdrucks.

[0012] Metalloprotease-Inhibitoren auf der Basis Thiolgruppen-enthaltender Amide oder Peptidylamide sind bekannt, wie z. B. in WO 95/12389, WO 96/11209 und US 4 595 700 gezeigt. Hydroxamatgruppen-enthaltende MMP-Inhibitoren werden in einer Reihe von veröffentlichten Patentanmeldungen beschrieben, wie z. B. in WO 95/29892, WO 97/24117, WO 97/49679 und EP 0 780 386, die Verbindungen mit Kohlenstoffgrundgerüst beschreiben, und in WO 90/05719, WO 93/20047, WO 95/09841 und WO 96/06074, die Hydroxamate beschreiben, die Peptidyl-Grundgerüste oder peptidomimetische Grundgerüste besitzen, wie auch im Artikel von Schwartz et al., *Progr. Med. Chem.*, 29: 271–334 (1992), und in diejenigen von Rasmussen et al., *Pharmacol. Ther.*, 75(1): 69–75 (1997), und Denis et al., *Invest. New Drugs*, 15(3): 175–185 (1997).

[0013] Ein potentielles Problem, das mit bekannten MMP-Inhibitoren verbunden ist, besteht darin, dass solche Verbindungen häufig die gleiche oder ähnliche hemmende Wirkung gegen jedes der MMP-Enzyme zeigen. Z. B. wird berichtet, dass das als Batimastat bekannte peptidomimetische Hydroxamat IC_{50} -Werte von etwa 1 bis etwa 20 Nanomolar (nM) gegenüber jedem der Enzyme MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 und MMP-9 zeigt. Über Marimastat, ein weiteres peptidomimetisches Hydroxamat, wurde berichtet, dass dieses ein weiterer MMP-Inhibitor mit breitem Spektrum ist, wobei das Spektrum der Enzymhemmung dem von Batimastat sehr ähnlich ist, außer dass Marimastat gegenüber MMP-3 einen IC_{50} -Wert von 230 nM zeigte; Rasmussen et al., *Pharmacol. Ther.*, 75(1): 69–75 (1997).

[0014] Eine Meta-Analyse von Daten aus Phase-I/II-Studien unter Verwendung von Marimastat bei Patienten

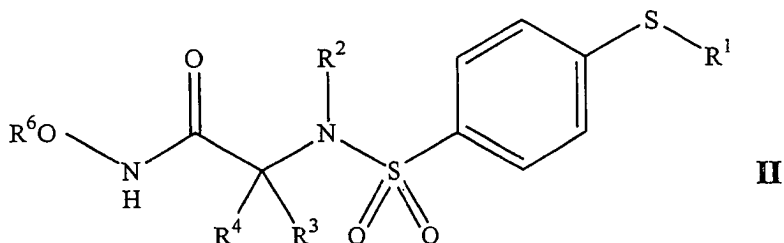
mit fortgeschrittenem, schnell fortschreitendem, sich der Behandlung widersetzenen Krebserkrankungen mit festen Tumoren (Colorektal-, Bauchspeicheldrüsen-, Eierstock-, Prostatakrebs) zeigte eine dosisabhängige Verminderung in der Zunahme krebsspezifischer Antigene, die als Ersatzmarker für biologische Aktivität verwendet werden. Obwohl Marimastat mittels dieser Marker eine gewisse Wirksamkeit zeigte, wurden toxische Nebenwirkungen beobachtet. Die häufigste Wirkstoff-bezogene Toxizität von Marimastat bei diesen klinischen Studien waren muskulo-skelettale Schmerzen und Steifigkeit, die häufig in den kleinen Gelenken der Hände begannen und sich auf die Arme und Schultern ausbreiteten. Eine kurze Unterbrechung der Verabreichung von 1 bis 3 Wochen, gefolgt von einer verminderten Dosierung, gestattet die Fortsetzung der Behandlung; Rasmussen et al., *Pharmacol. Ther.*, 75(1): 69–75 (1997). Es wird angenommen, dass das Fehlen einer Spezifität der inhibierenden Wirkung hinsichtlich der MMPs die Ursache für diesen Effekt sein kann.

[0015] Im Hinblick auf die Bedeutung von Hydroxamat-MMP-Inhibitorverbindungen bei der Behandlung verschiedener Krankheiten und das Fehlen einer Enzymspezifität bei den beiden am stärksten wirksamen Wirkstoffen, die derzeit klinisch untersucht werden, wäre es von großem Nutzen, wenn Hydroxamate mit größerer Enzymspezifität gefunden werden könnten. Dies wäre insbesondere dann der Fall, wenn die Hydroxamat-Inhibitoren starke inhibierende Wirkung gegenüber einem oder mehreren der Enzyme MMP-2, MMP-9 oder MMP-13 zeigen würden, die mit verschiedenen pathologischen Zuständen zusammenhängen, während sie gleichzeitig nur begrenzt Inhibierung von MMP-1 zeigen, einem Enzym, das vergleichsweise weit verbreitet ist und bisher mit keinen pathologischen Zuständen in Verbindung gebracht worden ist. Die nachfolgende Offenbarung beschreibt eine Familie von Hydroxamat-MMP-Inhibitoren, die diese gewünschten Wirksamkeiten zeigen. WO 97/20824, EP 606 046, EP 0 757 984, WO 96/27583, WO 95/35276 beschreiben Hydroxamsäure-Derivate als Matrixmetalloproteinase-Inhibitoren.

Kurze Zusammenfassung der Erfindung

[0016] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Familie von Molekülen, die unter anderem Matrixmetalloprotease-MMP-Aktivität hemmen, und insbesondere die Aktivität von einem oder mehr der Enzyme MMP-2, MMP-9 oder MMP-13 hemmen, während sie im Allgemeinen geringe Wirksamkeit gegenüber MMP-1 zeigen, sowie auf ein Verfahren zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Säugetiers, das eine Krankheit hat, die mit pathologischer Aktivität zusammenhängt.

[0017] Kurz gesagt, bezieht sich eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung auf eine Thioarylsulfonamidhydroxamsäureverbindung. Diese Verbindung entspricht in ihrer Struktur der Formel II



worin:

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Heterocyclo-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Arylcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Halogen-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylaryl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkylaryl-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxyaryl-, C₁-C₁₂-Alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkylthioaryl-, Arylthio-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkylthioar-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylthioarylsubstituenten, dem Sulfoxid eines der genannten Thiosubstituenten, dem Sulfon eines der genannten Thiosubstituenten, Aryl-, Heteroaryl- und kondensierten Ringstruktursubstituenten umfassend zwei oder mehr 5- oder 6-gliedrige Ringe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl, Heteroaryl, Carbocyclyl und Heterocyclyl, worin:

der Aryl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Heteroaryl-Substituent, den R¹ umfassen kann, optional substituiert ist mit einem oder mehr Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Nitro, Cyano, Perfluor-C₁-C₁₂-alkyl, Trifluormethyl-C₁-C₁₂-alkyl, Hydroxy, Thiol, Hydroxycarbonyl, Aryloxy, Arylthio, Arylamino, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, Aryl, Heteroaryloxy, Heteroarylthio, Heteroaryl-amino, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₁₂-Alkoxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, Heterocyclooxy, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, Heterocyclothio, Heterocycloamino, C₃-C₈-Cycloalkyloxy, C₃-C₈-Cycloalkylthio, C₃-C₈-Cycloalkylamino, Heteroar-C₁-C₁₂-alkoxy, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylthio, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylamino, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio, Ar-C₁-C₁₂-alkylamino, Heterocyclo, Heteroaryl, Hydroxycarbo-

nyl-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkyl-carbonyl, Aryl-carbonyl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-carbonyl, C₁-C₁₂-Alkyl-carbonyloxy, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-carbonyloxy, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkylthio, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkylthio, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-Alkyl-hydroxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio, Amino, C₁-C₁₂-Alkyl-carbonylamino, Aryl-carbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl-carbonylamino, Heterocycloalkyl-carbonylamino, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-carbonylamino, Heteroaryl-carbonylamino, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-carbonylamino, Heterocycloalkyloxy, C₁-C₁₂-Alkyl-sulfonylamino, Aryl-sulfonylamino, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-sulfonylamino, Heteroaryl-sulfonylamino, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-sulfonylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl-sulfonylamino, Heterocycloalkyl-sulfonylamino, N-monosubstituiertes Amino-C₁-C₁₂-alkyl, und N,N-disubstituiertes Amino-C₁-C₁₂-alkyl, worin

der (die) Substituent(en) an dem monosubstituierten oder disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoff ausgewählt ist (sind) aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-carbonyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl und C₁-C₁₂-Alkyl-carbonyl, oder der Stickstoff des disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyls und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden;

R² unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer Hydrido-, C₁-C₁₂-Alkyl-, Aryl-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-, Heteroaryl-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkyl-, C₁-C₁₂-Alkenyl-, Thiol-C₁-C₁₂-alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Heterocycloalkyl-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Amino-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-carbonyl-Ar-C₁-C₁₂-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, N-monosubstituierten Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl- und N,N-disubstituierten Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-Gruppe, worin:

der (die) Substituent(en) an dem monosubstituierten oder disubstituierten Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoff ausgewählt ist (sind) aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl und C₁-C₁₂-Alkyl-carbonyl,

das disubstituierte Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden, oder

die Aryl- oder Heteroarylgruppe optional substituiert ist mit einem oder mehr Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogen, einer C₁-C₁₂-Alkyl-, C₁-C₁₂-Alkoxy-, Nitro-, Cyano-, Perfluor-C₁-C₁₂-alkyl-, Trifluormethyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-, Thiol-, Hydroxy-carbonyl-, Aryloxy-, Arylthio-, Arylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-, Aryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylthio-, Heteroaryl-amino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl, Heterocyclooxy-, Heterocycloxy-, Heterocycloamino-, C₃-C₈-Cycloalkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkylthio-, C₃-C₈-Cycloalkylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkoxy-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylthio-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio-, Ar-C₁-C₁₂-alkylamino-, Heterocyclo-, Heteroaryl-, Arylazo-, Hydroxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkyl-carbonyl-, Aryl-carbonyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-carbonyl-, C₁-C₁₂-Alkyl-carbonyloxy-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-carbonyloxy-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkoxyaryl-, Arylthio-C₁-C₁₂-alkylthioaryl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkylthioaryl-, Arylthio-C₁-C₁₂-alkoxyaryl-, Hydroxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, Hydroxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio-, Amino-, C₁-C₁₂-Alkyl-carbonylamino-, Aryl-carbonylamino-, C₃-C₈-Cycloalkyl-carbonylamino-, Heterocycloalkyl-carbonylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-carbonylamino-, Heteroaryl-carbonylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-carbonylamino-, C₁-C₁₂-Alkyl-sulfonylamino-, Aryl-sulfonylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-sulfonylamino-, Heteroaryl-sulfonylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-sulfonylamino-, C₃-C₈-Cycloalkyl-sulfonylamino-, Heterocycloalkyl-sulfonylamino-, N-monosubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl- und N,N-disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Gruppe, worin

der (die) Substituent(en) an dem monosubstituierten oder disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom ausgewählt ist (sind) aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-carbonyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl und C₁-C₁₂-Alkyl-carbonyl oder

das disubstituierte Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden;

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl, Heterocyclo, Heterocycloalkyl, Hydroxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, Hydroxy-carbonyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl, Perfluor-C₁-C₁₂-alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethyl-C₁-C₁₂-alkyl, Thiol-C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-Alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl, Arylthio-C₁-C₁₂-alkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl, einem Sulfoxid eines der genannten Thiosubstituenten, einem Sulfon eines der genannten Thiosubstituenten, Aminocarbonyl, Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, N-monosubstituiertem Aminocarbonyl, N,N-disubstituiertem Aminocarbonyl, N-monosubstituiertem Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl und N,N-disubstituiertem Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, worin:

die Substituenten an dem monosubstituierten oder disubstituierten Aminocarbonyl- oder Aminocarbo-

nyl-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl und C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl oder das Stickstoffatom des disubstituierten Aminocarbonyls oder Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyls und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden;

R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und C₁-C₁₂-Alkyl;

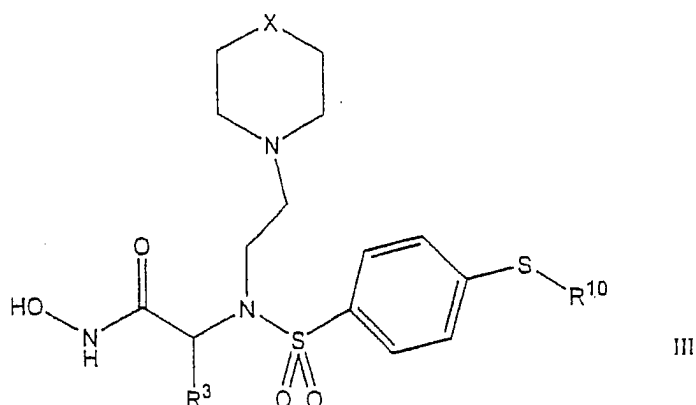
R⁶ für Hydrido, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Aryl-C₁-C₁₂-alkyl, oder substituiertes Aryl-C₁-C₁₂-alkyl steht;

soweit nichts anderes angegeben ist, Aryl jeweils Phenyl oder Naphthyl ist;

soweit nichts anderes angegeben ist, Heterocyclo jeweils ein gesättigter oder teilweise ungesättigter monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Heterocyclus ist, der ein oder mehr Heteroatome enthält, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel; und

soweit nichts anderes angegeben ist, Heteroaryl jeweils ein aromatischer monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Heterocyclus ist, der ein oder mehr Heteroatome enthält, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel.

[0018] Besonders bevorzugte Inhibitorverbindungen besitzen eine Struktur, die der nachfolgenden Formel III entspricht



worin R³ wie zuvor definiert ist, R⁴ für Hydrido steht und nicht gezeigt ist, R¹⁰ für einen 6-gliedrigen Aryl-, Cycloalkyl- oder Heteroarylring steht und X für O oder CH₂ steht.

[0019] Zu den verschiedenen Nutzen und Vorteilen der vorliegenden Erfindung gehören die Bereitstellung von Verbindungen und Zusammensetzungen, die als Inhibitoren von Matrixmetalloproteinase-Aktivität wirksam sind, und die Bereitstellung von solchen Verbindungen und Zusammensetzungen, die zur Inhibierung von Metalloproteinasen wirksam sind, welche mit Krankheiten und Störungen in Verbindung gebracht werden, bei denen eine unkontrollierte Zersetzung von Bindegewebe auftritt.

[0020] Insbesondere besteht ein Nutzen dieser Erfindung in der Bereitstellung einer Verbindung und einer Zusammensetzung, die wirksam sind zur Inhibierung von Metalloproteinasen, insbesondere MMP-13 und/oder MMP-2, die mit pathologischen Zuständen zusammenhängen, wie z. B. rheumatische Arthritis, Osteoarthritis, septische Arthritis, Cornea-, Epidermis- oder Magengeschwüren, Metastasis, Eindringen oder Angiogenese von Tumoren, Periodontalkrankheit, Proteinurie, Alzheimer'sche Krankheit, Koronarthrombose und Knochenkrankheiten.

[0021] Ein Vorteil der Erfindung besteht in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung solcher Zusammensetzungen. Ein weiterer Nutzen besteht in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines pathologischen Zustands, der mit abnormaler Matrixmetalloproteinase-Aktivität zusammenhängt.

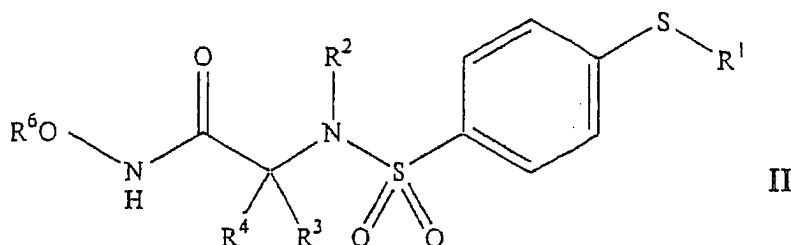
[0022] Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht in der Bereitstellung von Verbindungen, Zusammensetzungen und Verfahren, die wirksam sind zur Behandlung solcher pathologischer Zustände durch selektive Inhibierung einer Metalloproteinase, wie z. B. MMP-13 und MMP-2, die mit solchen Zuständen zusammenhängen, mit minimalen Nebenwirkungen, die sich aus der Inhibierung von anderen Proteinase, wie z. B. MMP-1, ergeben, deren Aktivität für die normale Körperfunktion notwendig oder wünschenswert ist.

[0023] Weitere Nutzen und Vorteile der Erfindung ergeben sich für den Fachmann aus der nachfolgenden Beschreibung.

Genauere Beschreibung der Erfindung

[0024] Gemäß der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass gewisse Thioarylsulfonamidhydroxamsäureverbindungen unter anderem wirksam sind zur Inhibierung von Matrixmetalloproteinasen ("MMPs"), von denen angenommen wird, dass sie mit dem unkontrollierten oder sonstwie pathologischen Abbau von Bindegewebe zusammenhängen. Insbesondere wurde gefunden, dass diese gewissen Thioarylsulfonylverbindungen wirksam sind zur Inhibierung von Kollagenase III (MMP-13) und auch von Gelatinase A (MMP-2), welche besonders zerstörerisch auf Gewebe wirken, wenn sie in abnormalen Mengen oder Konzentrationen vorhanden sind oder gebildet werden, und somit pathologische Aktivität zeigen. Darüber hinaus wurde entdeckt, dass viele dieser Thioarylsulfonylverbindungen bei der Inhibierung von MMPs, die mit Krankheitszuständen zusammenhängen, selektiv sind, ohne andere Kollagenasen zu inhibieren, die für die normale Körperfunktion wesentlich sind, wie z. B. Gewebeumsatz und Reparatur. Insbesondere wurde gefunden, dass besonders bevorzugte Thioarylsulfonylverbindungen besonders aktiv sind bei der Inhibierung von MMP-13 und/oder MMP-2, während sie nur eine begrenzte oder minimale Wirkung auf MMP-1 besitzen. Dieser Aspekt wird nachfolgend im Einzelnen diskutiert und in der Inhibierungstabelle nachfolgend illustriert. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gekennzeichnet als substituierte Aryl- oder Heteroarylsulfonamid-, Sulfinamid- oder Sulfenamidcarbonsäuren oder -hydroxamsäuren.

[0025] Die in Betracht gezogenen Verbindungen entsprechen in ihrer Struktur der Formel II



worin

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Heterocyclo-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkyl-carbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Arylcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Halogen-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylaryl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkylaryl-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxyaryl-, C₁-C₁₂-Alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkylthioaryl-, Arylthio-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkylthioar-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylthioarylsubstituenten, dem Sulfoxid eines der genannten Thiosubstituenten, dem Sulfon eines der genannten Thiosubstituenten, Aryl-, Heteroaryl-, und kondensierten Ringstruktursubstituenten umfassend zwei oder mehr 5- oder 6-gliedrige Ringe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl, Heteroaryl, Carbocyclyl und Heterocyclyl, worin:

der Aryl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Heteroaryl-Substituent, den R¹ umfassen kann, optional substituiert ist mit einem oder mehr Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Nitro, Cyano, Perfluor-C₁-C₁₂-alkyl, Trifluormethyl-C₁-C₁₂-alkyl, Hydroxy, Thiol, Hydroxycarbonyl, Aryloxy, Arylthio, Arylamino, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, Aryl, Heteroaryloxy, Heteroarylthio, Heteroaryl-amino, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, Heterocycloxy, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, Heterocyclothio, Heterocycloamino, C₃-C₈-Cycloalkyloxy, C₃-C₈-Cycloalkylthio, C₃-C₈-Cycloalkylamino, Heteroar-C₁-C₁₂-alkoxy, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylthio, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylamino, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio, Ar-C₁-C₁₂-alkylamino, Heterocyclo, Heteroaryl, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyl, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyloxy, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyloxy, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkylthio, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkylthio, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-Alkylhydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio, Amino, C₁-C₁₂-Alkylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkylcarbonylamino, Heterocycloalkylcarbonylamino, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylcarbonylamino, Heterocycloalkyloxy, C₁-C₁₂-Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Ar-C₁-C₁₂-alkylsulfonylamino, Heteroarylsulfonylamino, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylsulfonylamino, C₃-C₈-Cycloalkylsulfonylamino, Heterocycloalkylsulfonylamino, N-monosubstituiertes Amino-C₁-C₁₂-alkyl, und N,N-disubstituiertes Amino-C₁-C₁₂-alkyl, worin

der (die) Substituent(en) an dem monosubstituierten oder disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoff ausgewählt ist (sind) aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-carbonyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl und C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl, oder der Stickstoff des disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyls und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo-

oder Heteroarylring bilden;

R² unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer Hydrido-, C₁-C₁₂-Alkyl-, Aryl-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-, Heteroaryl-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-, C₂-C₁₂-Alkyl-, C₂-C₁₂-Alkenyl-, Thiol-C₁-C₁₂-alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Heterocycloalkyl-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Amino-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxycarbonylar-C₁-C₁₂-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, N-monosubstituierten Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl- und N,N-disubstituierten Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-Gruppe, worin:

der (die) Substituent(en) an dem monosubstituierten oder disubstituierten Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoff ausgewählt ist (sind) aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl und C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl,

das disubstituierte Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden, oder

die Aryl- oder Heteroarylgruppe optional substituiert ist mit einem oder mehr Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einer Halogen-, C₁-C₁₂-Alkyl-, C₁-C₁₂-Alkoxy-, Nitro-, Cyano-, Perfluor-C₁-C₁₂-alkyl-, Trifluormethyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-, Thiol-, Hydroxycarbonyl-, Aryloxy-, Arylthio-, Arylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-, Aryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylthio-, Heteroarylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Heterocyclooxy-, Heterocyclothio-, Heterocycloamino-, C₃-C₈-Cycloalkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkylthio-, C₃-C₈-Cycloalkylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkoxy-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylthio-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio-, Ar-C₁-C₁₂-alkylamino-, Heterocyclo-, Heteroaryl-, Arylazo-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyl-, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyloxy-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyloxy-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkoxy-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkoxyaryl-, Arylthio-C₁-C₁₂-alkylthioaryl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkylthioaryl-, Arylthio-C₁-C₁₂-alkoxyaryl-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkylthio-, Amino-, C₁-C₁₂-Alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, C₃-C₈-Cycloalkylcarbonylamino-, Heterocycloalkylcarbonylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylcarbonylamino-, C₁-C₁₂-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkylsulfonylamino-, Heteroarylsulfonylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylsulfonylamino-, C₃-C₈-Cycloalkylsulfonylamino-, Heterocycloalkylsulfonylamino-, N-monosubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl- und N,N-disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Gruppe, worin

der (die) Substituent(en) an dem monosubstituierten oder disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom ausgewählt ist (sind) aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkoxy- und C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl oder

das disubstituierte Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden;

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl, Heterocyclo, Heterocycloalkyl, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl, Hydroxycarbonyl-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkoxy-, Perfluor-C₁-C₁₂-alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethyl-C₁-C₁₂-alkyl, Thiol-C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-Alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl, Arylthio-C₁-C₁₂-alkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl, einem Sulfoxid eines der genannten Thiosubstituenten, einem Sulfon eines der genannten Thiosubstituenten, Aminocarbonyl, Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, N-monosubstituiertem Aminocarbonyl, N,N-disubstituiertem Aminocarbonyl, N-monosubstituiertem Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl und N,N-disubstituiertem Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, worin:

die Substituenten an dem monosubstituierten oder disubstituierten Aminocarbonyl- oder Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl und C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl oder das Stickstoffatom des disubstituierten Aminocarbonyls oder Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyls und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden;

R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und C₁-C₁₂-Alkyl;

R⁶ für Hydrido, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Aryl-C₁-C₁₂-alkyl, oder substituiertes Aryl-C₁-C₁₂-alkyl steht;

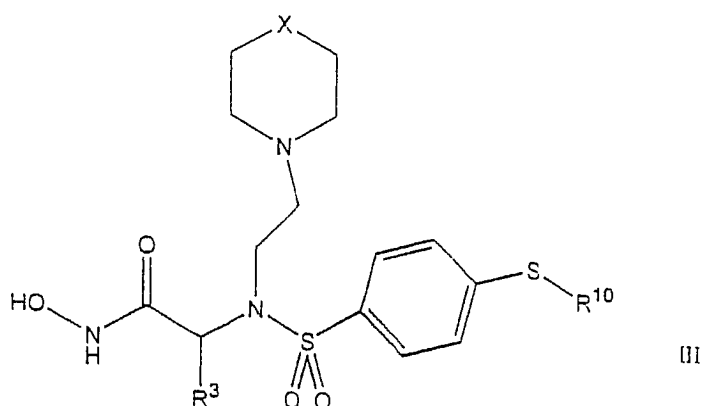
soweit nichts anderes angegeben ist, Aryl jeweils Phenyl oder Naphthyl ist;

soweit nichts anderes angegeben ist, Heterocyclo jeweils ein gesättigter oder teilweise ungesättigter monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Heterocyclus ist, der ein oder mehr Heteroatome enthält, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel; und soweit nichts anderes angegeben ist, Heteroaryl jeweils ein aromatischer monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Heterocyclus ist, der ein oder mehr Heteroatome enthält, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel.

[0026] Besonders bevorzugte R¹-Gruppen umfassen Cyclohexyl, Cyclopentyl (Cycloalkyl), Phenyl(aryl), jede der drei Pyridyl-(2-, 3- und 4-)-Gruppen, sowie Pyrimidyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl- und Pyrazinyl(heteroaryl)-Gruppen, wobei Aryl und Heteroarylgruppen mehr bevorzugt sind. Phenyl ist eine am meisten bevorzugte R¹-Gruppe, so dass der Substituent am meisten bevorzugt Thiophenoxyphenyl ist. Ein besonders bevorzugter R⁶-Substituent ist Hydrido.

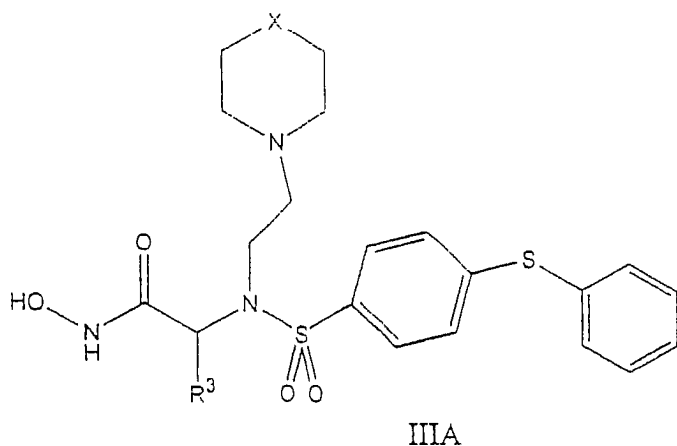
[0027] Besonders bevorzugte R²-Substituenten sind Cycloalkylalkyl und Heterocycloalkylalkyl, wobei Heterocycloalkylalkyl am meisten bevorzugt ist. Von diesen besonders und am meisten bevorzugten Substituenten ist die substituierte Alkylgruppe bevorzugt eine Ethyl(ethylen)-Gruppe; die Ringstruktur enthält bevorzugt sechs Atome, und Heteroatome befinden sich, sofern vorhanden, bevorzugt in der 1- oder 4-Position oder in beiden.

[0028] Besonders bevorzugte Inhibitorverbindungen besitzen eine Struktur, die der nachfolgenden Formel III entspricht

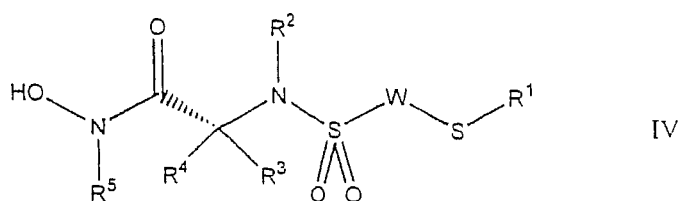


worin R³ wie zuvor definiert ist, R⁴ für Hydrido steht und nicht gezeigt ist, R¹⁰ für einen 6-gliedrigen Aryl-, Cycloalkyl- oder Heteroarylring steht, und X für O oder CH₂ steht.

[0029] Eine am meisten bevorzugte Verbindung entspricht demgemäß in ihrer Struktur der nachfolgenden Formel IIIA, worin die Substituenten wie zuvor definiert sind.

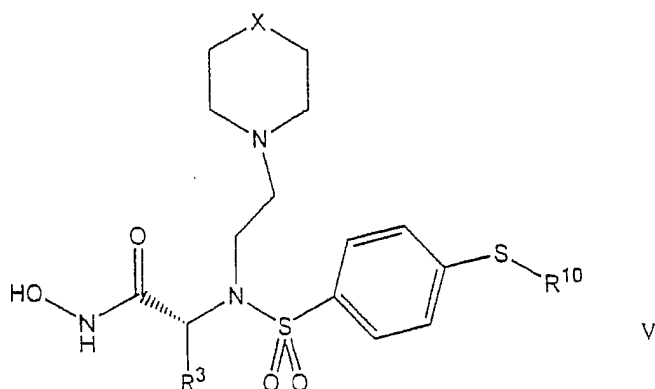


[0030] Mehr bevorzugte, in Betracht gezogene Verbindungen besitzen die in der nachfolgenden Formel IV gezeigte Stereochemie, worin die Substituenten wie zuvor definiert sind.



R⁵ = H, W = Phenylen

[0031] Am meisten bevorzugte Inhibitorverbindungen besitzen demgemäß die in der nachfolgenden Formel V gezeigte Stereochemie, worin die Substituenten wie zuvor definiert sind und R¹⁰ für Aryl oder Heteroaryl steht.



[0032] Gemäß einer mehr bevorzugten Ausführungsform steht R¹⁰ für Aryl oder Heteroaryl, R² für Cycloalkylalkyl oder Heterocycloalkylalkyl, R⁴ für Hydrido und R³ für Alkyl.

[0033] So, wie hier verwendet, bedeutet die Bezeichnung "Alkyl", alleine oder in Kombination, eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis etwa 12, bevorzugt 1 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen. Beispiele für solche Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isoamyl, Hexyl, Octyl, und dergleichen. Die Bezeichnung "Alkenyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine geradkettige oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffgruppe mit einer oder mehr Doppelbindungen, die 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, bevorzugt 2 bis etwa 10 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele für geeignete Alkenylgruppen umfassen Ethenyl(vinyl), 2-Propenyl, 3-Propenyl, 1,4-Pentadienyl, 1,4-Butadienyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, Decenyl, und dergleichen. Die Bezeichnung "Alkynyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine geradkettige Kohlenwasserstoffgruppe mit einer oder mehr Dreifachbindungen, die 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, bevorzugt 2 bis etwa 10 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele für Alkynylgruppen umfassen Ethinyl, 2-Propinyl, 3-Propinyl, Decinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, und dergleichen.

[0034] Die Bezeichnung "Carbonyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -C(=O)-Gruppe, worin die anderen beiden Bindungen (Valenzen) unabhängig voneinander substituiert sein können. Die Bezeichnung "Thio" oder "Sulphydryl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -SH-Gruppe. Die Bezeichnung "Thio" oder "Thia", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Thiaethergruppe, d. h. eine Ethergruppe, worin das Ethersauerstoffatom durch ein Schwefelatom ersetzt ist.

[0035] Die Bezeichnung "Amino", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Amin- oder -NH₂-Gruppe, wohingegen die Bezeichnung monosubstituiertes Amino, alleine oder in Kombination, eine substituierte Amin-N(H)-(Substituent)-Gruppe bedeutet, worin ein Wasserstoffatom ersetzt ist durch einen Substituenten und disubstituiertes Amin bedeutet einen -N-(Substituent)₂, worin zwei Wasserstoffatome für die Aminogruppe ersetzt sind durch unabhängig voneinander ausgewählte Substituentengruppen. Amine, Aminogruppen und Amide sind Klassen, die als primär (I⁰), sekundär (II⁰) oder tertiär (III⁰) oder als unsubstituiert, monosubstituiert oder disubstituiert bezeichnet werden können, je nach dem Grad der Substitution des Aminostickstoffatoms. Quaternäres Amin (IV⁰) bedeutet ein Stickstoffatom mit vier Substituenten (-N⁺(Substituent)₄), das positiv geladen ist und von einem Gegenion begleitet ist oder N-Oxid bedeutet, ein Substituent ist Sauerstoff und die Gruppe wird dargestellt als (-N⁺(Substituent)₃-O⁻), d. h., die Ladungen sind intern ausgeglichen.

[0036] Die Bezeichnung "Cyano", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -C-Dreifachbindung-N(-CN)-Gruppe. Die Bezeichnung "Azido", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -N-Doppelbindung-N-Doppelbindung-N(-N=N=N)-Gruppe.

[0037] Die Bezeichnung "Hydroxyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -OH-Gruppe. Die Bezeichnung "Nitro", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -NO₂-Gruppe.

[0038] Die Bezeichnung "Azo", alleine oder in Kombination, bezeichnet eine -N=N-Gruppe, worin die Bindungen an den terminalen Positionen unabhängig voneinander substituiert sein können. Die Bezeichnung "Hydrazino", alleine oder in Kombination, bedeutet eine -NH-NH-Gruppe, worin die anderen beiden Bindungen (Valenzen) unabhängig voneinander substituiert sein können. Die Wasserstoffatome der Hydrazinogruppe können

unabhängig voneinander ersetzt sein durch Substituenten, und die Stickstoffatome können Säureadditionssalze bilden oder quaternisiert sein.

[0039] Die Bezeichnung "Sulfonyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine $-S(O)_2$ -Gruppe, worin die beiden anderen Bindungen (Valenzen) unabhängig voneinander substituiert sein können. Die Bezeichnung "Sulfoxido", alleine oder in Kombination, bedeutet eine $-S(O)_1$ -Gruppe, worin die anderen beiden Bindungen (Valenzen) unabhängig voneinander substituiert sein können.

[0040] Die Bezeichnung "Alkoxy", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Alkylethergruppe, worin die Bezeichnung Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele für geeignete Alkylethergruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy, tert.-Butoxy, und dergleichen. Die Bezeichnung "Cycloalkyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Alkylgruppe, die etwa 3 bis etwa 8 Kohlenstoffatome enthält und cyclisch ist. Die Bezeichnung "Cycloalkylalkyl" bedeutet eine Alkylgruppe, wie oben definiert, die durch eine Cycloalkylgruppe, enthaltend etwa 3 bis etwa 8, bevorzugt etwa 3 bis etwa 6, Kohlenstoffatome substituiert ist. Beispiele für solche Cycloalkylgruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, und dergleichen.

[0041] Die Bezeichnung "Aryl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die optional einen oder mehr Substituenten trägt, ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, und dergleichen, wie z. B. Phenyl, p-Tolyl, 4-Methoxyphenyl, 4-tert.-Butoxyphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, und dergleichen. Die Bezeichnung "Aralkyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Alkylgruppe, wie oben definiert, in der ein Wasserstoffatom ersetzt ist durch eine Arylgruppe, wie oben definiert, wie z. B. Benzyl, 2-Phenylethyl, und dergleichen. Die Bezeichnung "Aralkoxycarbonyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Gruppe der Formel $-C(O)-O-Aralkyl$, wobei die Bezeichnung "Aralkyl" die oben angegebene Bedeutung besitzt. Ein Beispiel für eine Aralkoxycarbonylgruppe ist Benzylloxycarbonyl. Die Bezeichnung "Aryloxy" bedeutet eine Gruppe der Formel $Aryl-O-$, in der die Bezeichnung Aryl die oben angegebene Bedeutung besitzt.

[0042] Die Bezeichnungen "Alkanoyl" oder "Alkylcarbonyl", alleine oder in Kombination, bedeuten eine Acylgruppe, die abgeleitet ist von einer Alkancarbonsäure; Beispiele hierfür umfassen Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl, 4-Methylvaleryl, und dergleichen. Die Bezeichnung "Cycloalkylcarbonyl" bedeutet eine Acylgruppe, die abgeleitet ist von einer monocyclischen oder überbrückten Cycloalkancarbonsäure, wie z. B. Cyclopropancarbonyl, Cyclohexancarbonyl, Adamantancarbonyl, und dergleichen, oder die von einer Benzo-kondensierten monocyclischen Cycloalkancarbonsäure, die optional substituiert ist durch z. B. Alkanoylamino, wie z. B. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthoyl, 2-Acetamido-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoyl, abgeleitet ist. Die Bezeichnungen "Aralkanoyl" oder "Aralkylcarbonyl" bedeuten eine Acylgruppe, die abgeleitet ist von einer Aryl-substituierten Alkancarbonsäure, wie z. B. Phenylacetyl, 3-Phenylpropionyl (Hydrocinnamoyl), 4-Phenylbutyryl, (2-Naphthyl)acetyl, 4-Chlorhydrocinnamoyl, 4-Aminohydrocinnamoyl, 4-Methoxyhydrocinnamoyl, und dergleichen. Die Bezeichnungen "Aroyl" oder "Arylcarbonyl" bedeuten eine Acylgruppe, die abgeleitet ist von einer aromatischen Carbonsäure. Beispiele für solche Gruppen umfassen aromatische Carbonsäuren, eine optional substituierte Benzoe- oder Naphthoesäure, wie z. B. Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Carboxybenzoyl, 4-Benzylloxycarbonylbenzoyl, 1-Naphthoyl, 2-Naphthoyl, 6-Carboxy-2-naphthoyl, 6-Benzylloxycarbonyl-2-naphthoyl, 3-Benzylloxy-2-naphthoyl, 3-Hydroxy-2-naphthoyl, 3-Benzylloxyformamido-2-naphthoyl, und dergleichen.

[0043] Der Heterocyclyl(heterocyclo-) oder Heterocycloalkyl-Anteil einer Heterocyclylcarbonyl-, Heterocyclylloxycarbonyl-, Heterocyclylalkoxycarbonyl- oder Heterocyclylalkylgruppe, oder dergleichen, ist ein gesättigter oder teilweise ungesättigter monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Heterocyclus, der ein oder mehr Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält, welcher an einem oder mehr Kohlenstoffatomen optional substituiert ist durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Oxo, und dergleichen, und/oder an einem sekundären Stickstoffatom (d. h. $-NH-$) durch Alkyl, Aralkoxycarbonyl, Alkanoyl, Aryl oder Arylalkyl, oder an einem tertiären Stickstoffatom (d. h. $=N-$) durch Oxido substituiert ist, und der über ein Kohlenstoffatom gebunden ist. Das tertiäre Stickstoffatom mit drei Substituenten kann ebenfalls gebunden sein um eine N-Oxid($=N(O)-$)-Gruppe zu bilden.

[0044] Der Heteroarylanteil einer Heteroaryloxy-, Heteroaryloxycarbonyl- oder einer Heteroaralkoxycarbonylgruppe, oder dergleichen, ist ein aromatischer monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Heterocyclus, der die Heteroatome enthält, und optional substituiert ist, wie oben angegeben, in Bezug auf die Definition von Heterocyclyl. Beispiele solcher Heterocyclyl- und Heteroarylgruppen sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiamorpholinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl (z. B. Imidazol-4-yl, 1-Benzylloxycarbonylimidazol-4-yl, usw.), Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Thienyl, Triazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thi-

azolyl, Thiadiazolyl, Indolyl (z. B. 2-Indolyl, usw.), Chinolinyl (z. B. 2-Chinolinyl, 3-Chinolinyl, 1-Oxido-2-chinolinyl, usw.), Isochinolinyl (z. B. 1-Isochinolinyl, 3-Isochinolinyl, usw.), Tetrahydrochinolinyl (z. B. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-chinolyl, usw.), 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl (z. B. 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxoisochinolinyl, usw.), Chinoxaliny, β -Carboliny, 2-Benzofurancarboyl, Benzothiophenyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, und dergleichen.

[0045] Die Bezeichnung "Cycloalkylalkoxycarbonyl" bedeutet eine Acylgruppe, die abgeleitet ist von einer Cycloalkylalkoxycarbonsäure der Formel Cycloalkylalkyl-O-COOH, worin Cycloalkyl-alkyl die oben angegebene Bedeutung besitzt. Die Bezeichnung "Aryloxyalkanoyl" bedeutet eine Acylgruppe der Formel Aryl-O-alkanoyl, worin Aryl und Alkanoyl die oben angegebene Bedeutung besitzen. Die Bezeichnung "Heterocyclyloxycarbonyl" bedeutet eine Acylgruppe, die abgeleitet ist von Heterocyclyl-O-COOH, worin Heterocyclyl wie oben definiert ist. Die Bezeichnung "Heterocyclylalkanoyl" ist eine Acylgruppe, die abgeleitet ist von einer Heterocyclylsubstituierten Alkancarbonsäure, worin Heterocyclyl die oben angegebene Bedeutung besitzt. Die Bezeichnung "Heterocyclylalkoxycarbonyl" bedeutet eine Acylgruppe, die abgeleitet ist von einer Heterocyclyl-substituierten Alkan-O-COOH, worin Heterocyclyl die oben angegebene Bedeutung besitzt. Die Bezeichnung "Heteroaryloxy-carbonyl" bedeutet eine Acylgruppe, die abgeleitet ist von einer Carbonsäure, die dargestellt wird durch Heteroaryl-O-COOH, worin Heteroaryl die oben angegebene Bedeutung besitzt.

[0046] Die Bezeichnung "Aminocarbonyl", alleine oder in Kombination, bedeutet eine Aminosubstituierte Carbonyl(carbamoyl)-Gruppe, die abgeleitet ist von einer Amino-substituierten Carbonsäure, worin die Amino-gruppe eine primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe sein kann, die Substituenten enthält, ausgewählt aus Wasserstoff und Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkylgruppen, und dergleichen. Die Bezeichnung "Aminoalkanoyl" bedeutet eine Acylgruppe, die abgeleitet ist von einer Amino-substituierten Alkancarbonsäure, worin die Aminogruppe eine primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe, enthaltend Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkylgruppen, und dergleichen, ist.

[0047] Die Bezeichnung "Halogen" oder "Halo" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Die Bezeichnung "Halogenalkyl" bedeutet eine Alkylgruppe, die die oben angegebene Bedeutung besitzt, worin ein oder mehr Wasserstoffatome durch ein Halogenatom ersetzt sind. Beispiele für solche Halogenalkylgruppen umfassen Chlor-methyl, 1-Bromomethyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, 1,1,1-Trifluoethyl, und dergleichen. Die Bezeichnung Perfluoralkyl bedeutet eine Alkylgruppe, worin jedes Wasserstoffatom durch ein Fluoratom ersetzt ist. Beispiele für solche Perfluoralkylgruppen sind, zusätzlich zu der oben genannten Trifluormethylgruppe, Perfluorbutyl, Perfluorisopropyl, Perfluordodecyl und Perfluordecyl. Die Bezeichnung "aromatischer Ring" in Kombinationen, wie z. B. (substituierter aromatischer Ring)-Thioether, (substituiertes aromatisches Ring)-Sulfoxid oder (substituiertes aromatisches Ring)-Sulfon, bedeutet Aryl oder Heteroaryl wie oben definiert.

[0048] In den Tabellen 1 bis 14 und den Beispielen 1a bis 8d sind mehrere Reihen von bevorzugten Klassen von Verbindungen angegeben. Die Tabellen enthalten und beruhen auf insbesondere der allgemeinen Formel II, worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 in der jeweiligen Tabelle gezeigt sind.

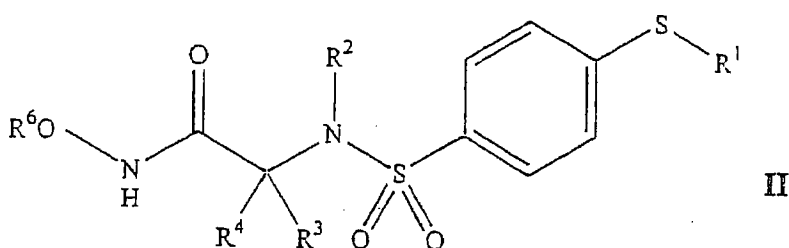


TABELLE 1

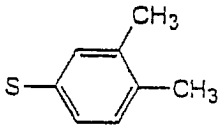
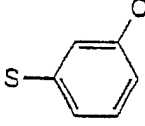
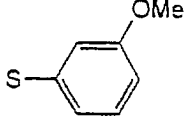

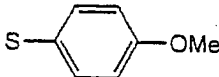
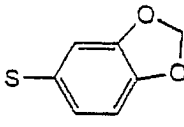
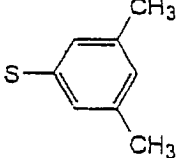
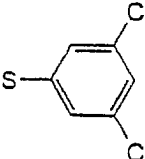
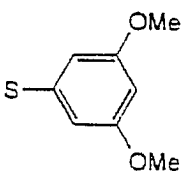
Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
2		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
3		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
4		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
5		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
6		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
7		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
8		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
9		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H

TABELLE 2

Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
2		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
3		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
4		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
5		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
6		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
7		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
8		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
9		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
10		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
11		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
12		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
13		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H

TABELLE 3

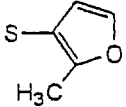
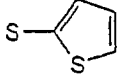
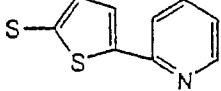
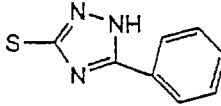
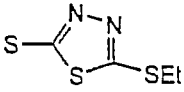
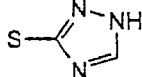
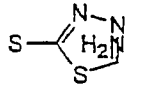
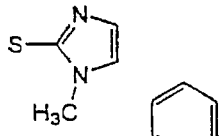
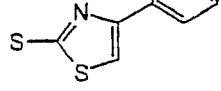
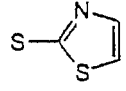
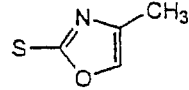
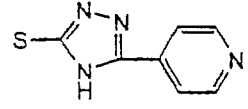
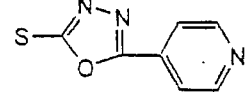
Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
2		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
3		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
4		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
5		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
6		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
7		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
8		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
9		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
10		2-(N-Morpholin-yl)ethyl.	i-Pr	H
11		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
12		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
13		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H

TABELLE 4

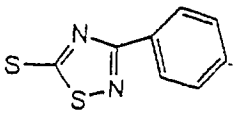
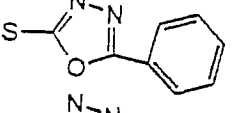
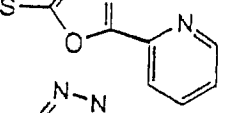
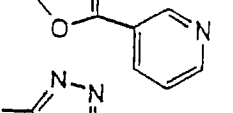
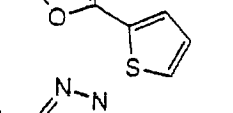
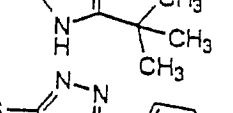
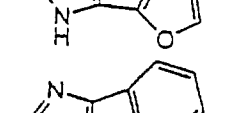
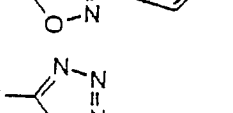
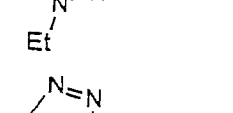
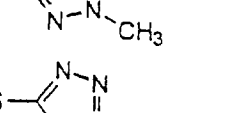
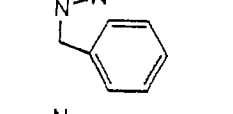
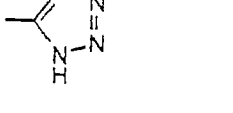
Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
2		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
3		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
4		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
5		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
6		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
7		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
8		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
9		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
10		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
11		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
12		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H

TABELLE 5

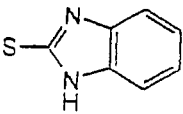
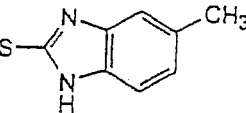
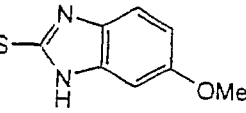
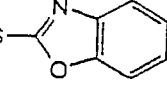
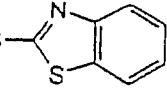
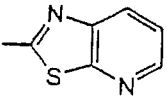
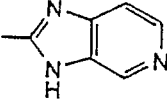
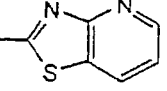
Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
2		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
3		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
4		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
5		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
6		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
7		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
8		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H

TABELLE 6

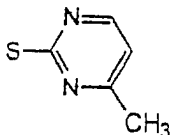
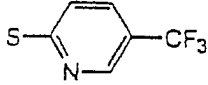
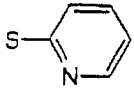
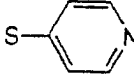
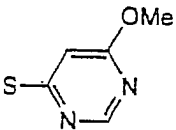
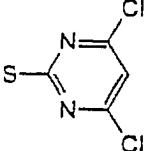
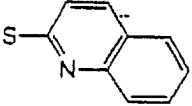
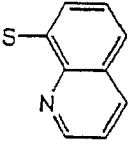
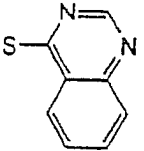
Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
2		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
3		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
4		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
5		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
6		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
7		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
8		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
9		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H

TABELLE 7


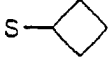
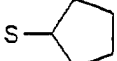
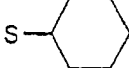
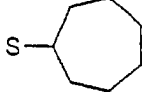
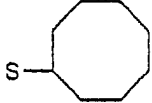
Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
2		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
3		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
4		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
5		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
6		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H

TABELLE 8

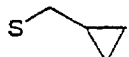
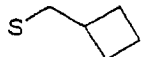


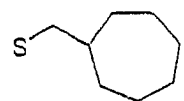
Beispiel	R1	R2	R3	R4
1		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
2		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
3		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
4		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
5		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H

TABELLE 9

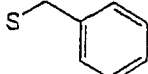
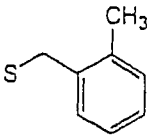
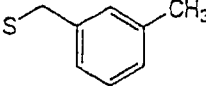
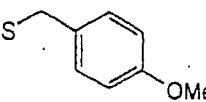
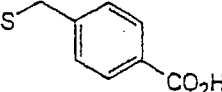
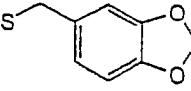
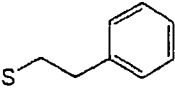
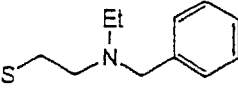
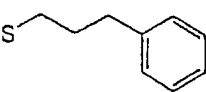
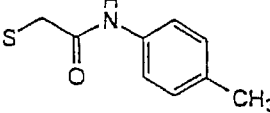
Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
2		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
3		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
4		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
5		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
6		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
7		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
8		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
9		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
10		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H

TABELLE 10

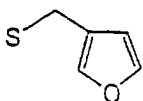
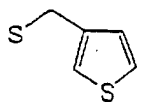
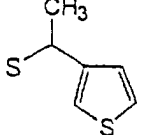
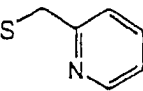
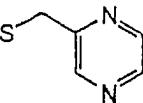
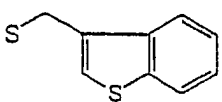
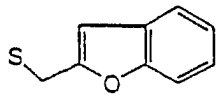
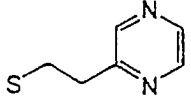
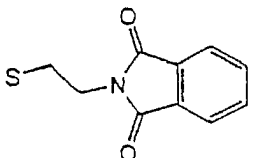
Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
2		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
3		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
4		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
5		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
6		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
7		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
8		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
9		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H

TABELLE 11

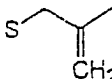
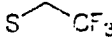
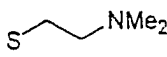
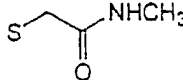

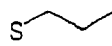

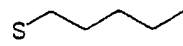
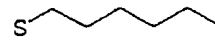
Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
2		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
3		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
4		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
5		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
6		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
7		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
8		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H
9		2-(N-Morpholin-yl)ethyl	i-Pr	H

TABELLE 12

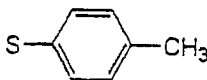
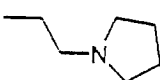
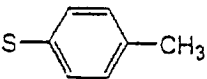
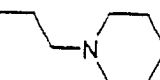
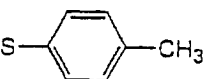
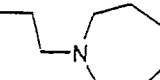
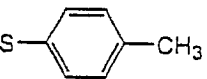
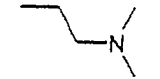
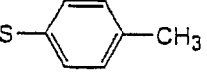
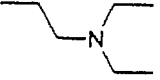
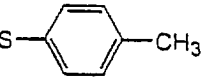
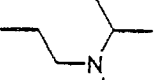
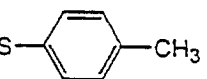
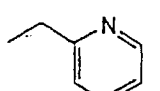
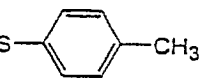
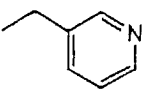
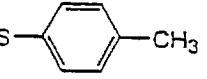
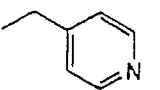
Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1			i-Pr	H
2			i-Pr	H
3			i-Pr	H
4			i-Pr	H
5			i-Pr	H
6			i-Pr	H
7			i-Pr	H
8			i-Pr	H
9			i-Pr	H

TABELLE 13

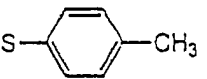
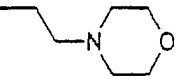
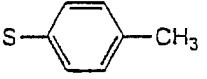
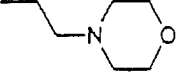
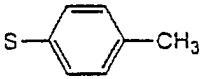
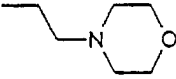
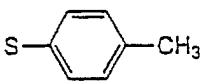
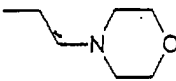
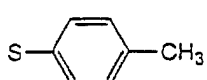
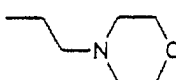

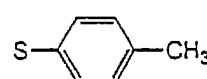
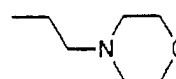
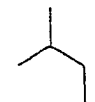
Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1			i-Pr	H
2			CH ₃	H
3			H	H
4			CH ₃	CH ₃
5				H
6				H

TABELLE 14

Beispiel	S-R1	R2	R3	R4
1				H
2				H
3				H
4				H
5				H
6				H
7				H
8				H
9				H
10				H
11				H
12				H
13				H
14				H

[0049] Eine in Betracht gezogene Verbindung wird verwendet zur Behandlung eines Säugetiers, wie z. B. einer Maus, einer Ratte, eines Kaninchens, eines Hundes, eines Pferdes, eines Primaten, wie z. B. eines Affen, Schimpansen oder Menschen, der bzw. das eine Krankheit hat, die mit pathologischer Matrixmetalloprotease-Aktivität zusammenhängt.

[0050] Ebenfalls in Betracht gezogen wird die ähnliche Verwendung einer in Betracht gezogenen Verbindung zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung eines Krankheitszustands, der beeinflusst werden kann durch die Aktivität von Metalloproteasen, wie z. B. TNF- α -Konvertase. Beispielhaft für solche Krankheitszustände sind die Reaktionen in der akuten Phase von Schock und Sepsis, Koagulationsreaktionen, Blutungen und kardiovaskulärer Effekte, Fieber und Entzündung, Anorexie und Kachexie.

[0051] Zur Behandlung eines Krankheitszustands, der mit pathologischer Matrixmetalloproteinase-Aktivität zusammenhängt, kann eine in Betracht gezogene MMP-Inhibitorverbindung gegebenenfalls verwendet werden in Form eines Aminalsalzes, das abgeleitet ist von einer anorganischen oder organischen Säure. Beispielhafte Säuresalze umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf die Folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Citrat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat, Bisulfat, Butyrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Digluconat, Cyclopentanpro-

pionat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Fumarat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Methansulfonat, Nicotinat, 2-Naphthalinsulfonat, Oxalat, Palmoat, Pektinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Picrat, Pivalat, Propionat, Succinat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat, Mesylat und Undecanoat.

[0052] Darüber hinaus können basische Stickstoff-enthaltende Gruppen quaternisiert sein mit Agentien, wie z. B. Niederalkyl-(C₁-C₆)-halogeniden, wie z. B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchlorid, -bromiden und -iodiden; Dialkylsulfaten, wie z. B. Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfaten, langkettigen (C₈-C₂₀)-Halogeniden, wie z. B. Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Dodecylchloriden, -Bromiden und -iodiden, Aralkylhalogeniden, wie z. B. Benzyl- und Phenethylbromiden und anderen, um eine bessere Wasserlöslichkeit zu ergeben. Wasser- oder Öllösliche oder -dispersierbare Produkte werden dadurch je nach Bedarf erhalten. Die Salze werden gebildet durch Kombinieren der basischen Verbindungen mit der gewünschten Säure.

[0053] Andere Verbindungen, die im Rahmen dieser Erfindung geeignet sind und Säuren sind, können ebenfalls Salze bilden. Beispiele umfassen Salze mit Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen, wie z. B. Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium, oder mit organischen Basen oder basischen quaternären Ammoniumsalzen.

[0054] In einigen Fällen können die Salze auch als Hilfsmittel zur Isolierung, Reinigung oder Aufspaltung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden.

[0055] Die Gesamt-Tagesdosis, die einem Wirtssäugetier in einer einzelnen oder unterteilten Dosis einer MMP-Enzym-inhibierend wirksamen Menge verabreicht wird, kann z. B. etwa 0,001 bis etwa 30 mg/kg Körpergewicht täglich, und mehr, üblicherweise etwa 0,01 bis etwa 10 mg, betragen. Dosiseneinheitenzusammensetzungen können solche Mengen oder Teile davon enthalten um die Tagesdosis zu ergeben. Eine geeignete Dosis kann in mehreren Teildosen pro Tag verabreicht werden. Mehrfache Dosen pro Tag können auch die Gesamt-Tagesdosis erhöhen, falls eine solche Dosierung von der den Wirkstoff verordnenden Person gewünscht sein sollte.

[0056] Der Dosierungsplan zur Behandlung eines Krankheitszustands mit einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder Zusammensetzung wird ausgewählt in Abhängigkeit von einer Reihe von Faktoren, einschließlich des Typs, Alters, Gewichts, Geschlechts, der Diät und des medizinischen Zustands des Patienten, der Schwere der Krankheit, des Verabreichungswegs, pharmakologischer Faktoren, wie z. B. der Aktivität, Wirksamkeit, der pharmakokinetischen und toxikologischen Profile der jeweils eingesetzten Verbindung, in Abhängigkeit davon, ob ein Wirkstoff-Abgabesystem eingesetzt wird und ob die Verbindung als Teil einer Wirkstoffkombination verabreicht wird. Somit kann der tatsächlich angewendete Dosierungsplan in weiten Grenzen variieren und deshalb von dem oben angegebenen Dosierungsplan abweichen.

[0057] Eine im Rahmen der vorliegenden Erfindung geeignete Verbindung kann als pharmazeutische Zusammensetzung formuliert werden. Eine solche Zusammensetzung kann dann oral, parenteral, durch Inhalations-spray, rektal oder topisch in Einheitsdosisformulierungen verabreicht werden, die je nach Bedarf herkömmliche, nicht toxische, pharmazeutisch annehmbare Träger und Hilfsstoffe enthalten. Die topische Verabreichung kann auch den Einsatz transdermaler Verabreichung umfassen, wie z. B. transdermale Pflaster oder iontophoretische Vorrichtungen. So, wie hier verwendet, umfasst die Bezeichnung parenteral subkutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre, intrasternale Injektionen oder Infusionstechniken. Wirkstoffformulierungen werden z. B. behandelt in Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1995; und Liberman, H. A., und Lachman, L., Hrsg., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980.

[0058] Injizierbare Zubereitungen, z. B. sterile injizierbare wässrige oder Öl- bzw. Fett-haltige Suspensionen, können nach bekannten Verfahren unter Verwendung geeigneter Dispersierungsmittel oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel formuliert werden. Die sterile injizierbare Zubereitung kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichttoxischen, parenteral annehmbaren Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, z. B. eine Lösung in 1,3-Butandiol, sein. Die annehmbaren Träger und Lösungsmittel, die eingesetzt werden können, umfassen Ringer'sche Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Darüber hinaus werden herkömmlicherweise sterile fette Öle als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium eingesetzt. Zu diesem Zweck kann jedes milde fette Öl, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride, eingesetzt werden. Darüber hinaus finden Fettsäuren, wie z. B. Ölsäure, Verwendung bei der Herstellung von injizierbaren Zubereitungen. Dimethylacetamid, Tenside, einschließlich ionischer und nicht-ionischer Tenside, Polyethylenglykole können verwendet werden. Gemische von Lösungsmitteln und Benetzungsmitteln, wie den voranstehend erläuterten, sind ebenfalls geeignet.

[0059] Zäpfchen für die rektale Verabreichung des Wirkstoffs können hergestellt werden durch Vermischen des Wirkstoffs mit einem geeigneten nicht-reizenden Hilfsstoff, wie z. B. Kakaobutter, synthetischen Mono-, Di- oder Triglyceriden, Fettsäuren und Polyethylenglykolen, die bei gewöhnlichen Temperaturen fest, bei der Rektaltemperatur jedoch flüssig sind und deshalb im Rektum schmelzen und den Wirkstoff freisetzen.

[0060] Feste Darreichungsformen zur oralen Verabreichung können Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver und Granulate umfassen. In solchen festen Darreichungsformen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen üblicherweise kombiniert mit einem oder mehreren für den indizierten Verabreichungsweg geeigneten Hilfsstoffen. Sofern die Verabreichung per os erfolgt, können die Verbindungen vermischt werden mit Lactose, Saccharose, Stärkepulver, Celluloseestern von Alkansäuren, Cellulosealkylestern, Talk, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Magnesiumoxid, Natrium- und Calciumsalzen von Phosphor- und Schwefelsäuren, Gelatine, Gummiarabicum, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon und/oder Polyvinylalkohol, und anschließend zur bequemen Verabreichung tablettiert oder verkapselt werden. Solche Kapseln oder Tabletten können eine Formulierung zur kontrollierten Freisetzung umfassen, wie sie bereitgestellt werden kann als Dispersion der aktiven Verbindung in Hydroxypropylmethylcellulose. Im Fall von Kapseln, Tabletten und Pillen können die Darreichungsformen auch Puffermittel, wie z. B. Natriumcitrat, Magnesium- oder Calciumcarbonat oder -bicarbonat enthalten. Tabletten und Pillen können darüber hinaus mit enterischen Überzügen hergestellt werden.

[0061] Für therapeutische Zwecke können Formulierungen zur parenteralen Verabreichung die Form von wässrigen oder nicht-wässrigen isotonischen sterilen Injektionslösungen oder Suspensionen besitzen. Diese Lösungen und Suspensionen können hergestellt werden aus sterilen Pulvern oder Granulaten, die einen oder mehrere Träger oder Verdünnungsmittel besitzen, die zur Verwendung in Formulierungen für die orale Verabreichung genannt wurden. Die Verbindungen können aufgelöst werden in Wasser, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Ethanol, Maisöl, Baumwollkernöl, Erdnussöl, Sesamöl, Benzylalkohol, Natriumchlorid und/oder verschiedenen Puffermitteln. Andere Hilfsstoffe und Verabreichungsarten sind auf dem Gebiet der Pharmazie allgemein und wohlbekannt.

[0062] Flüssige Darreichungsformen zur oralen Verabreichung können pharmazeutisch annehmbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere umfassen, die inerte Verdünnungsmittel enthalten, die im Stand der Technik üblicherweise verwendet werden, wie z. B. Wasser. Solche Zusammensetzungen können auch Hilfsmittel umfassen, wie z. B. Benetzungsmittel, Emulgierungs- und Suspendierungsmittel, und Süßstoffe, Geschmacksstoffe und Duftstoffe.

[0063] Die Menge des aktiven Bestandteils, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann um eine einzelne Darreichungsform herzustellen, variiert in Abhängigkeit von dem zu behandelnden Säugetier und der speziellen Art der Verabreichung.

Herstellung geeigneter Verbindungen

[0064] In den nachfolgenden Erläuterungen und Schemata werden Verfahren angegeben für beispielhafte chemische Umwandlungen, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich sein können. Diese Synthesen können, wenn gewünscht, wie alle hier diskutierten Reaktionen, unter einer trockenen inerten Atmosphäre, wie z. B. Stickstoff oder Argon, durchgeführt werden. Ausgewählte Reaktionen, die dem Fachmann bekannt sind, können unter einer trockenen Atmosphäre, wie z. B. trockener Luft, durchgeführt werden, wohingegen andere synthetische Schritte, wie z. B. wässrige Säure- oder Baseester- oder Amidhydrolysen, an der Laborluft durchgeführt werden können.

[0065] Eine in Betracht gezogene Verbindung kann auf einer Reihe von Wegen hergestellt werden. Bei einem allgemeinen Weg wird eine alpha-Aminogruppe einer Aminosäure umgesetzt mit einem aromatischen Sulfonylhalogenid, oder dergleichen, um das entsprechende Sulfonamid zu bilden.

[0066] Der Stickstoffsubstituent an dem Aminosäureanteil der erfindungsgemäßen Verbindungen kann abgewandelt werden. Darüber hinaus kann diese Abwandlung je nach Bedarf und Ziel des Fachmanns, der die erfindungsgemäßen Verbindungen herstellt, auf verschiedenen Stufen innerhalb der Synthesefolge erreicht werden. Die Abwandlungen in der Stickstoffseitenkette können das Ersetzen des Wasserstoffsubstituenten mit Alkyl, Arylalkyl, Alken oder Alkin umfassen.

[0067] Dies kann durch Verfahren erreicht werden, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, wie z. B. Alkylierung desamins mit einem Elektrophil, wie z. B. einem Halogen- oder Sulfatester(einem aktiviertem Ester)-Derivat der gewünschten Seitenkette. Eine Alkylierungsreaktion wird üblicherweise durchgeführt in Gegen-

wart einer Base, wie den voranstehend erläuterten, und in einem reinen oder gemischten Lösungsmittel, wie voranstehend erläutert. Eine bevorzugte Base ist Kaliumcarbonat, und ein bevorzugtes Lösungsmittel ist DMF.

[0068] Die so gebildeten Alkene, Arylalkene, Arylalkine und Alkine können z. B. durch Hydrierung mit einem Metallkatalysator und Wasserstoff reduziert werden zu einer erfindungsgemäßen Alkyl- oder Arylalkylverbindung, und ein Alkin oder Arylalkin kann reduziert werden zu einem Alken, Arylalken, Arylalkan oder Alkan unter katalytischen Hydrierungsbedingungen, wie hier erläutert, oder mit einem deaktivierten Metallkatalysator. Katalysatoren können z. B. Pd, Pd auf Kohlenstoff, Pt, PtO₂, oder dergleichen, enthalten. Weniger widerstandsfähige Katalysatoren (deaktiviert) umfassen solche Dinge wie Pd auf BaCO₃ oder Pd mit Chinolin und/oder Schwefel.

[0069] Ein alternatives Verfahren für die Alkylierung des Aminstickstoffatoms ist die reduktive Alkylierung. Dieses Verfahren, das im Stand der Technik wohlbekannt ist, ermöglicht die Behandlung des sekundärenamins mit einem Aldehyd oder Keton in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z. B. Boran, Boran : THF, Boran : Pyridin, Lithiumaluminiumhydrid. Alternativ kann die reduktive Alkylierung unter Hydrierungsbedingungen in Gegenwart eines Metallkatalysators durchgeführt werden. Katalysatoren, Wasserstoffdrücke und Temperaturen sind im Stand der Technik erläutert und wohlbekannt. Ein bevorzugter reduktiver Alkylierungskatalysator ist ein Boran : Pyridin-Komplex.

[0070] In dem Fall, dass eine Zwischenverbindung eine Carbonsäure ist, können im Stand der Technik wohlbekannt Standard-Kupplungsreaktionen verwendet werden um die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich geschützter Zwischenverbindungen, zu bilden. Z. B. kann die Säure umgewandelt werden in ein Säurechlorid, gemischtes Anhydrid oder einen aktivierten Ester und mit einem Alkohol, Amin, Hydroxylamin oder einem geschützten Hydroxylamin in Gegenwart einer Base umgesetzt werden um das Amid, den Ester, die Hydroxamsäure, die geschützte Hydroxamsäure zu bilden. Dieses ist dasselbe Produkt wie voranstehend erläutert. Basen sind voranstehend erläutert und umfassen N-Methylmorpholin, Triethylamin, und dergleichen.

[0071] Kupplungsreaktionen dieser Art sind im Stand der Technik, und insbesondere auf dem Gebiet der Peptid- und Aminosäurechemie, wohlbekannt. Die Entfernung der Schutzgruppe kann, sofern gewünscht, erreicht werden unter Verwendung üblicher Hydrolysebedingungen, wie z. B. Basehydrolyse oder -austausch oder Säureaustausch oder -hydrolyse, wie erläutert.

[0072] Die Umwandlung einer als Ester oder Amid geschützten Carbonsäure in ein Hydroxamsäure-Derivat, wie z. B. eine O-Arylalkylether- oder O-Cycloalkoxyalkylethergruppe, wie z. B. die THP-Gruppe, wird ebenfalls in Betracht gezogen. Verfahren zur Behandlung einer Säure oder eines Säure-Derivats mit Hydroxylamin oder einem Hydroxylamin-Derivat um eine Hydroxamsäure oder ein Hydroxamat-Derivat zu bilden, sind voranstehend erläutert. Hydroxylamin kann in einer Austauschreaktion verwendet werden durch Behandeln einer Vorläuferverbindung, bei der die Carboxylgruppe als Ester oder Amid geschützt ist, mit einem oder mehr Äquivalenten Hydroxylaminhydroxid oder Hydroxylamin bei Raumtemperatur oder darüber um direkt eine Hydroxamsäure zu ergeben. Das Lösungsmittel oder die Lösungsmittel sind üblicherweise aprotische Lösungsmittel oder aprotische Lösungsmittelgemische, wie die hier angegebenen.

[0073] Dieses Austauschverfahren kann darüber hinaus katalysiert werden durch die Zugabe von zusätzlicher Säure. Alternativ kann eine Base, wie z. B. ein Salz eines als Lösungsmittel verwendeten Alkohols, z. B. Natriummethoxid in Methanol, verwendet werden um in situ Hydroxylamin aus Hydroxylaminhydrochlorid zu bilden, das mit einem Ester oder Amid die Austauschreaktion eingehen kann. Wie zuvor erwähnt, kann der Austausch durchgeführt werden mit einem geschützten Hydroxylamin, wie z. B. Tetrahydropyranyl-Hydroxylamin (THPONH₂), Benzylhydroxylamin (BnONH₂), O-(Trimethylsilyl)hydroxylamin, und ähnlichen, wobei in diesem Fall die gebildeten Verbindungen Tetrahydropyranyl(THP)-, Benzyl(Bn)- oder TMS-Hydroxamsäure-Derivate sind.

[0074] Die Entfernung der Schutzgruppen kann, wenn sie z. B. nach weiteren Umwandlungen in anderen Teilen des Moleküls oder nach der Lagerung gewünscht wird, erreicht werden durch Standardverfahren, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, wie z. B. Säurehydrolyse der THP-Gruppe, wie voranstehend erläutert, oder reduktive Entfernung der Benzylgruppe mit Wasserstoff und einem Metallkatalysator, wie z. B. Palladium, Platin, Palladium auf Kohlenstoff oder Nickel.

[0075] alpha-Aminosäuren oder alpha-Hydroxycarbonsäuren oder geschützte Carbonsäuren, Hydroxamate oder Hydroxamsäure-Derivate oder Zwischenverbindungen (Vorläufer) gemäß dieser Erfindung können ihrerseits hergestellt werden durch Verdrängen, z. B. eines Halogens, Sulfatesters oder anderen Elektrophils, von

dem alpha-Kohlenstoffatom einer genannten Säure oder eines genannten Derivats. Verfahren zur Halogenierung von Säuren, Estern, Säurechloriden, und dergleichen, sind im Stand der Technik wohlbekannt und umfassen z. B. die HVZ-Reaktion, die Behandlung mit CuCl_2 , N-Brom- oder N-Chlorsuccinimid, I_2 , Kohlenstofftetraiodid oder -bromid, und dergleichen. Das Halogen kann mit einem Nukleophil in einer SN_2 -Reaktion verdrängt werden. Nukleophile können Hydroxid, Ammoniak oder Amine enthalten.

[0076] Beispiele für Basen, die verwendet werden können, umfassen z. B. Metallhydroxide, wie z. B. Natrium-, Kalium-, Lithium- oder Magnesiumhydroxid, Oxide, wie z. B. diejenigen von Natrium, Kalium, Lithium, Calcium oder Magnesium, Metallcarbonate, wie z. B. diejenigen von Natrium, Kalium, Lithium, Calcium oder Magnesium, Metallbcarbonate, wie z. B. Natriumbicarbonat oder Kaliumbcarbonat, primäre (I°), sekundäre (II°) oder tertiäre (III°) organische Amine, wie z. B. Alkylamine, Arylalkylamine, Alkylarylalkylamine, heterocyclische Amine oder Hetero-arylamine, Ammoniumhydroxide oder quaternäre Ammoniumhydroxide. Als nicht-beschränkende Beispiele können solche Amine umfassen: Triethylamin, Trimethylamin, Diisopropylamin, Methyl-diisopropylamin, Diazabicyclononan, Tribenzylamin, Dimethylbenzylamin, Morpholin, N-Methylmorpholin, N,N'-Dimethylpiperazin, N-Ethylpiperidin, 1,1,5,5-Tetramethylpiperidin, Dimethylaminopyridin, Pyridin, Chinolin, Tetramethylethylendiamin, und dergleichen.

[0077] Nicht-beschränkende Beispiele für Ammoniumhydroxide, die üblicherweise aus Aminen und Wasser hergestellt werden, können umfassen: Ammoniumhydroxid, Triethylammoniumhydroxid, Trimethylammoniumhydroxid, Methyl-diisopropylammoniumhydroxid, Tribenzylammoniumhydroxid, Dimethylbenzylammoniumhydroxid, Morpholiniumhydroxid, N-Methylmorpholiniumhydroxid, N,N'-Dimethylpiperaziniumhydroxid, N-Ethylpiperidiniumhydroxid, und dergleichen. Als nicht-beschränkende Beispiele können quaternäre Ammoniumhydroxide, umfassen: Tetraethylammoniumhydroxid, Tetramethylammoniumhydroxid, Dimethyldiisopropylammoniumhydroxid, Benzylmethyldiisopropylammoniumhydroxid, Methyl-diazabicyclononylammoniumhydroxid, Methyltribenzylammoniumhydroxid, N,N-Dimethylmorpholiniumhydroxid, N,N,N',N'-Tetramethylpiperaziniumhydroxid und N-Ethyl-N-hexylpiperidiniumhydroxid, und dergleichen. Metallhydride, Amide oder Alkoholate, wie z. B. Calciumhydrid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Lithiumhydrid, Natriummethoxid, Kalium-tert.-butoxid, Calciummethoxid, Magnesiummethoxid, Natriumamid, Kaliumdiisopropylamid, und dergleichen, können ebenfalls geeignete Reagentien sein. Organometallische Deprotonierungsmittel, wie z. B. Alkyl- oder Aryllithium-Reagentien, wie z. B. Methyl-, Phenyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl- oder tert.-Butyllithium, Natrium- oder Kaliumsalze von Dimethylsulfoxid, Grignard-Reagentien, wie z. B. Methylmagnesiumbromid oder Methylmagnesiumchlorid, Organocadmium-Reagentien, wie z. B. Dimethylcadmium, und dergleichen, können ebenfalls als Basen dienen um die Salzbildung zu bewirken oder die Reaktion zu katalysieren. Quaternäre Ammoniumhydroxide oder gemischte Salze sind ebenfalls geeignet um Phasentransferkupplungen zu erleichtern oder als Phasentransfer-Reagentien zu dienen. Eine bevorzugte Base zur Verwendung bei der Alkylierungsreaktion ist Lithiumdiisopropylamid, wie voranstehend erwähnt.

[0078] Reaktionsmedien können im Allgemeinen aus einem einzelnen Lösungsmittel, gemischten Lösungsmitteln derselben oder verschiedener Klassen bestehen oder als Reagens in einem Einzel- oder Mischlösungsmittelsystem dienen. Die Lösungsmittel können protisch, nicht-protisch oder dipolar-aprotisch sein. Nicht-beschränkende Beispiele für protische Lösungsmittel umfassen Wasser, Methanol (MeOH), denaturiertes oder 95% reines oder absolutes Ethanol, Isopropanol, und dergleichen.

[0079] Typische nicht-protische Lösungsmittel umfassen Aceton, Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, Diethylether, tert.-Butylmethylether (TBME), aromatische Verbindungen, wie z. B. Xylol, Toluol oder Benzol, Ethylacetat, Methylacetat, Butylacetat, Trichlorethan, Methylenchlorid, Ethylendichlorid (EDC), Hexan, Heptan, Isooctan, Cyclohexan, und dergleichen. Dipolare aprotische Lösungsmittel umfassen Verbindungen, wie z. B. Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMAc), Acetonitril, Nitromethan, Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon, und dergleichen.

[0080] Nicht-beschränkende Beispiele für Reagentien, die als Lösungsmittel oder als Teil eines Mischlösungsmittelsystems verwendet werden können, umfassen organische und anorganische mono- oder multiprotische Säuren oder Basen, wie z. B. Salzsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Triethylamin, Morpholin, N-Methylmorpholin, Piperidin, Pyrazin, Piperazin, Pyridin, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Alkohole oder Amine, zur Herstellung von Estern oder Amidinen oder Thiol zur Herstellung der erfindungsgemäßen Produkte, und dergleichen. Raumtemperatur oder niedrigere Temperatur oder gelindes Erwärmen (-10°C bis 60°C) sind die bevorzugten Reaktionstemperaturen. Sofern gewünscht, kann die Reaktionstemperatur von etwa -78°C bis zum Siedepunkt des Reaktionslösungsmittels oder der Reaktionslösungsmittel betragen. Das bevorzugte Lösungsmittel für die Alkylierungsreaktion ist Tetrahydrofuran (THF).

[0081] Säuren werden in vielen Reaktionen während verschiedener Synthesen verwendet. Die Schemata sowie diese Erläuterung präparativer Verfahren illustrieren die Verwendung von Säure zur Entfernung der THP-Schutzgruppe um eine Hydroxamsäure zu bilden, die Entfernung einer tert.-Butoxycarbonylgruppe, Hydroxylamin/Ester-Austausch, und dergleichen. Die saure Hydrolyse von Carbonsäureschutzgruppen oder -Derivaten ist im Stand der Technik wohlbekannt. Diese Verfahren können, wie im Stand der Technik wohlbekannt ist, Säuren oder saure Katalysatoren verwenden. Die Säuren können mono-, di- oder triprotische organische oder anorganische Säuren sein. Beispiele für Säuren umfassen Salzsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Bromwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Kohlensäure, phosphorige Säure, p-Toluolsulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Trifluoressigsäure, Difluoressigsäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 2,6-Dimethylbenzolsulfonsäure, Trichloroessigsäure, Nitrobenzoesäure, Dinitrobenzoesäure, Trinitrobenzoesäure, und dergleichen. Diese können auch Lewis-Säuren sein, wie z. B. Aluminiumchlorid, Bortrifluorid, Antimonpentafluorid, und dergleichen.

[0082] Geeignete Synthese-Techniken und -Reagentien umfassen diejenigen, die in der Chemie der Protein-, Peptid- und Aminosäuresynthesen, -kupplungen und -umwandlungen verwendet werden. Die Verwendung von tert.-Butoxycarbonyl (BOC) und Benzyloxycarbonyl (Z) sowie deren Synthese und Entfernung sind Beispiele für solche Schutz- oder Syntheseschemata. Die Umwandlungen von erfindungsgemäßen Aminosäuren, Aminoestern, Aminosäurehydroxamaten, Aminosäurehydroxamat-Derivaten und Aminosäureamiden oder von Verbindungen, die im Rahmen dieser Erfindung verwendet werden, wird hier erläutert oder/und in den Schemata gezeigt. Dies umfasst z. B. Kupplungsreaktionen aktiver Ester oder gemischter Anhydride, wobei bevorzugte Basen, sofern benötigt, tertiäre Amine, wie z. B. N-Methylmorpholin, sind. Reagentien zum Schutz der Aminogruppe der geschützten Aminosäuren umfassen Carbobenzoxychlorid, Isobutylchlorformiat, tert.-Butoxycarbonylchlorid, Di-tert.-butyldicarbonat, und dergleichen, welche mit dem Amin in nicht-protischen oder dipolar-aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. DMF oder THF oder Gemischen von Lösungsmitteln, umgesetzt werden.

[0083] Die Entfernung von Schutzgruppen, wie z. B. Carbamaten, Silylgruppen und Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, oder anderen substituierten Benzylgruppen oder Diphenylmethyl (Benzhydryl) oder Triphenylmethyl (Trityl) kann je nach Bedarf auf verschiedenen Stufen der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen durchgeführt werden nach Verfahren, die vom Fachmann ausgewählt werden. Diese Verfahren sind im Stand der Technik, einschließlich auf dem Gebiet der Aminosäure-Aminosäurekupplung, der Peptidsynthese und der Herstellung von Peptidmimetika, wohlbekannt. Entferungsverfahren können die katalytische Hydrierung, basische Hydrolyse, Carbonyladditionsreaktionen, saure Hydrolyse, und dergleichen, umfassen. Sowohl die Herstellung als auch die Entfernung von Schutzgruppen, z. B. Carbamaten, Benzylgruppen und/oder substituierten Arylalkylgruppen, wird in Green, T., Protecting Groups in Organic Chemistry, Zweite Aufl., John Wiley & Sons, New York (1991), erläutert. Ein bevorzugtes Verfahren zur Entfernung einer BOC-Gruppe ist HCl-Gas in Methylenchlorid, welches nach üblicher Aufarbeitung unmittelbar ein HCl-Salz einer erfindungsgemäßen Aminosäure ergibt.

[0084] Salze von erfindungsgemäßen Verbindungen oder Zwischenverbindungen werden auf die übliche Art und Weise hergestellt, wobei saure Verbindungen umgesetzt werden mit Basen, wie z. B. den voranstehend erläuterten, um ein Salz mit einem Metall- oder Stickstoffhaltenden Kation zu bilden. Basische Verbindungen, wie z. B. Amine, können mit einer Säure behandelt werden um ein Aminsalz zu bilden.

[0085] Erfindungsgemäße Verbindungen können ein asymmetrisches Kohlenstoffatom oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und sind deshalb in der Lage, in Form von optischen Isomeren sowie auch in Form von racemischen oder nicht-racemischen Gemischen davon zu existieren. Die optischen Isomere können erhalten werden durch Aufspaltung der racemischen Gemische nach herkömmlichen Verfahren, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, z. B. durch Bildung von diastereomeren Salzen durch Behandlung mit einer optisch aktiven Säure oder Base.

[0086] Beispiele für geeignete Säuren sind Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Ditoluoylweinsäure und Camphersulfonsäure, und anschließende Trennung des Gemisches der Diastereomeren durch Kristallisation, gefolgt von der Freisetzung der optisch aktiven Base aus diesen Salzen. Ein anderes Verfahren zur Trennung von optischen Isomeren umfasst die Verwendung einer chiralen Chromatographiesäule, die optimalerweise so ausgewählt wird, dass die Trennung der Enantiomeren maximiert wird.

[0087] Noch ein weiteres verfügbares Verfahren umfasst die Herstellung von kovalenten diastereomeren Molekülen, z. B. Estern, Amidinen, Acetalen, Ketalen, und dergleichen, durch Umsetzen von Verbindungen der Formel I mit einer optisch aktiven Säure in einer aktivierten Form, einem optisch aktiven Diol oder einem optisch

aktiven Isocyanat. Die hergestellten Diastereomere können durch herkömmliche Verfahren, wie z. B. Chromatographie, Destillation, Kristallisation oder Sublimation, getrennt werden und anschließend hydrolysiert werden um die enantiomer reine Verbindung zu liefern. In einigen Fällen ist die Hydrolyse zu dem optisch aktiven Stammwirkstoff vor der Verabreichung an den Patienten nicht erforderlich, da sich die Verbindung als Prodrug verhalten kann. Die optisch aktiven Verbindungen der Formel I können gleichfalls durch Verwendung optisch aktiver Ausgangsstoffe erhalten werden.

[0088] Zusätzlich zu den voranstehend erläuterten optischen Isomeren oder potentiellen optischen Isomeren sollen auch andere Arten von Isomeren ausdrücklich von dieser Erläuterung und dieser Erfindung umfasst sein. Beispiele umfassen cis-Isomere, trans-Isomere, E-Isomere, Z-Isomere, syn-Isomere, anti-Isomere, Tautomere, und dergleichen. Aryl-, Heterocyclo- oder Heteroaryltautomere, Heteroatomisomere und ortho-, meta- oder para-Substitutionsisomere sind ebenfalls als Isomere umfasst. Solvate oder Lösungsmitteladditionsverbindungen, wie z. B. Hydrate oder Alkoholate, sind ebenfalls ausdrücklich umfasst, sowohl als erfindungsgemäße Stoffe als auch z. B. in Formulierungen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Wirkstoffabgabe.

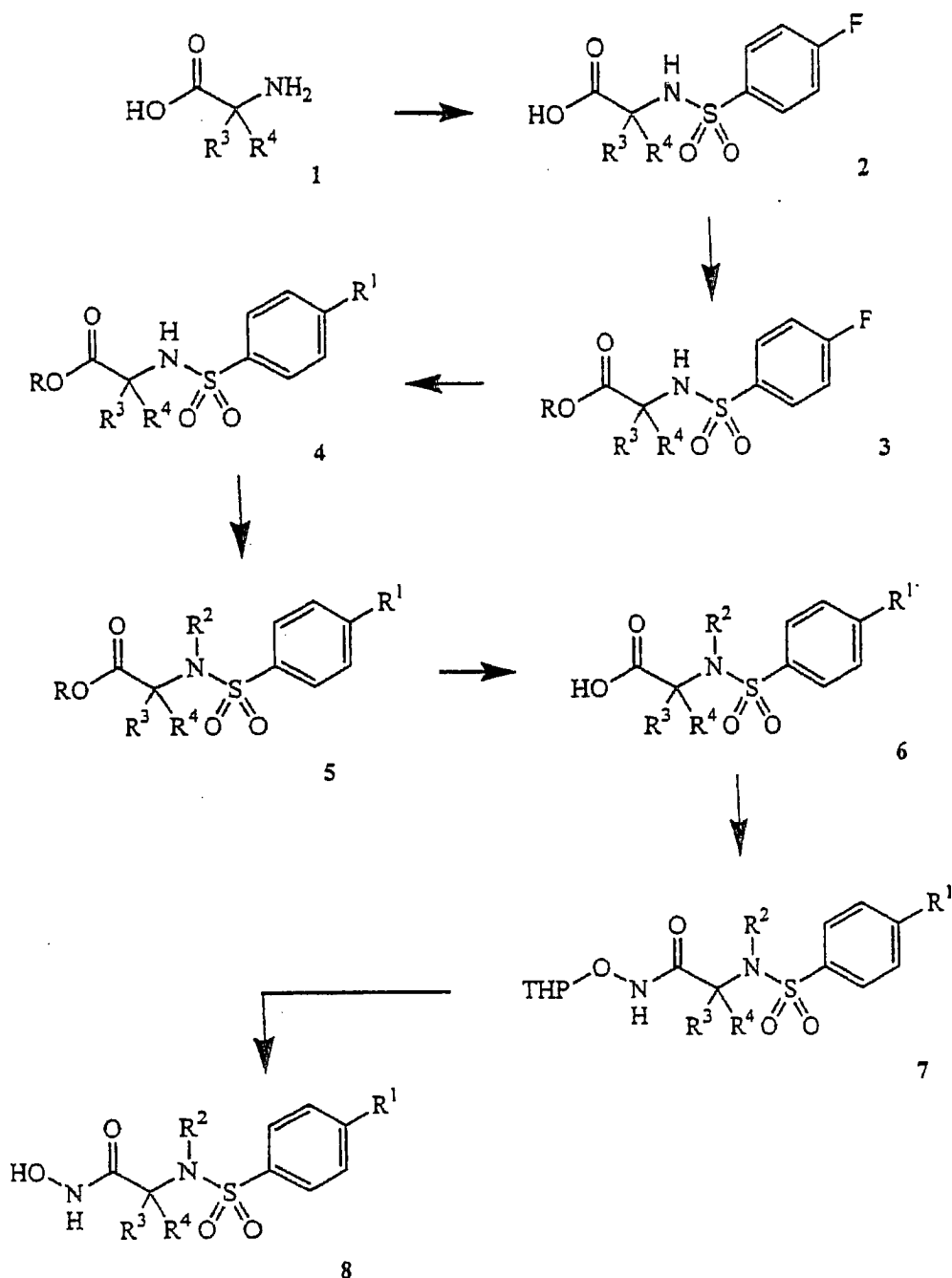
[0089] Sofern ein Substituent als Wasserstoff bezeichnet wird oder Wasserstoff sein kann, ist die exakte chemische Natur eines Substituenten an dieser Position, der anders als Wasserstoff ist, z. B. eine Kohlenwasserstoffgruppe oder eine funktionelle Halogen-, Hydroxy-, Amino- oder ähnliche Gruppe, nicht kritisch, solange dies die Gesamtaktivität und/oder das Syntheseverfahren als Ganzes nicht nachteilig beeinflusst. Z. B. ist bekannt, dass zwei Hydroxylgruppen, zwei Aminogruppen, zwei Thiolgruppen oder ein Gemisch von zwei Wasserstoff-Heteroatom-Gruppen an demselben Kohlenstoffatom ohne Schützung oder als Derivat nicht stabil sind.

[0090] Die voranstehend erläuterten chemischen Reaktionen sind allgemein im Sinn ihrer breitesten Anwendbarkeit auf die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen beschrieben. Gelegentlich können die Reaktionen nicht wie beschrieben auf jede umfasste Verbindung anwendbar sein. Die Verbindungen, bei denen dies so ist, erkennt der Fachmann ohne weiteres. In allen solchen Fällen können entweder die Reaktionen durch herkömmliche Abwandlungen, die dem Fachmann bekannt sind, erfolgreich durchgeführt werden, z. B. durch geeignete Schützung von wechselwirkenden Gruppen, durch Wechsel zu alternativen herkömmlichen Reagentien, durch routinemäßige Abwandlung von Reaktionsbedingungen, und dergleichen, oder andere hier beschriebene oder anderweitig herkömmliche Reaktionen sind auf die Herstellung der entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen anwendbar. Bei allen präparativen Verfahren sind alle Ausgangsstoffe bekannt oder ohne weiteres aus bekannten Ausgangsstoffen herstellbar.

[0091] Andere erfindungsgemäße Verbindungen, die Säuren sind, können ebenfalls Salze bilden. Beispiele umfassen Salze mit Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen, wie z. B. Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium, oder mit organischen Basen oder basischen quaternären Ammoniumsalzen.

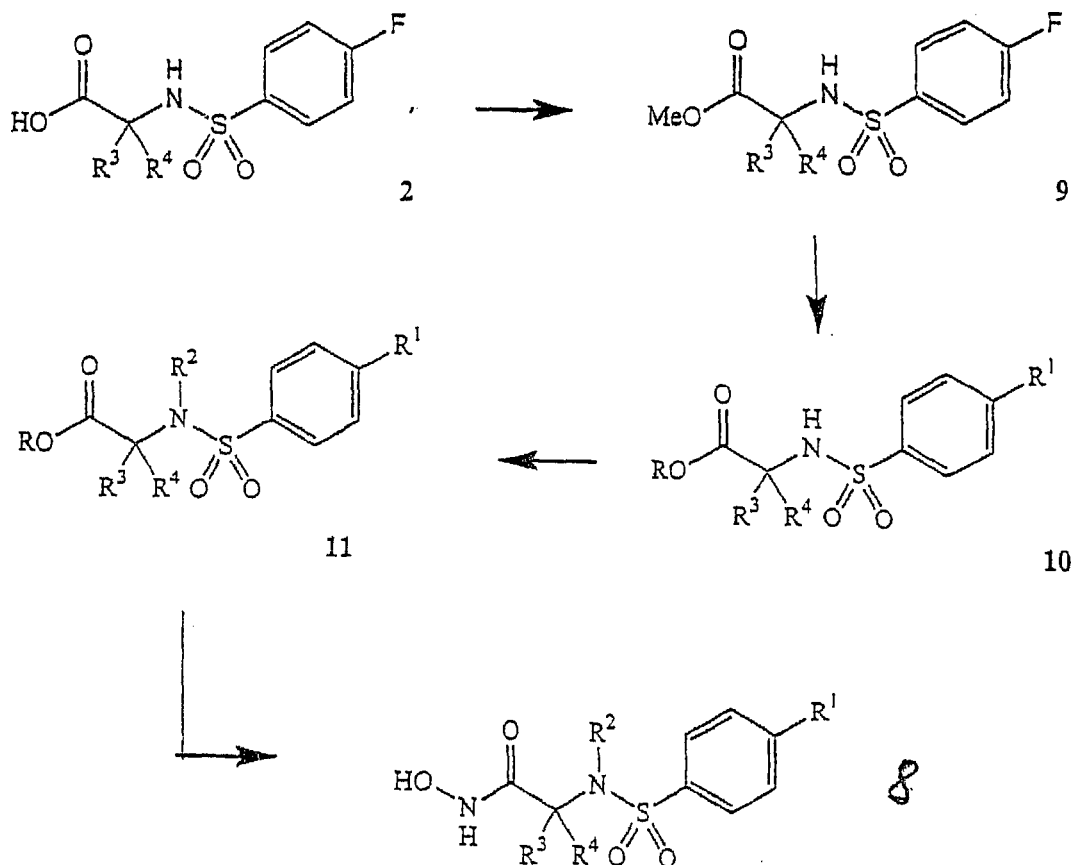
[0092] Erfindungsgemäße Hydroxamatverbindungen können z. B. gemäß Schema I hergestellt werden. Nach diesem Schema wird die Aminosäure 1 mit 4-Fluorphenylsulfonylchlorid in Gegenwart von Triethylamin behandelt um das Sulfonamid 2 zu ergeben. Die Behandlung von 2 mit Isobutylen unter Säurekatalyse ergibt den tert.-Butylester 3. Die Umsetzung des Fluoraryl-Derivats 3 mit einem geeigneten Thiol in Gegenwart entweder von Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat ergibt das Produkt der nukleophilen aromatischen Substitution 4, welches mit einem geeigneten Alkylierungsmittel in Gegenwart von Kaliumcarbonat behandelt wird um das alkylierte Sulfonamid 5 zu ergeben. Ein Beispiel für das Alkylierungsmittel ist {(2-N-Morpholinylethylchlorid) oder (N-[2-(4-Morpholinyl)ethylchlorid])}. Die Hydrolyse des tert.-Butylesters 5 ergibt die Carbonsäure 6, die unter Standard-Kupplungsbedingungen mit O-Tetrahydro-2H-pyran-2-ylhydroxylamin umgesetzt wird um das THP-geschützte Hydroxamat 7 zu ergeben. Die Entfernung der THP-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen ergibt die gewünschte Hydroxamsäure 8.

Schema 1



[0093] Alternativ können erfindungsgemäße Hydroxamatverbindungen gemäß Schema II hergestellt werden. In diesem Fall wird die Sulfonamidcarbonsäure 2 unter Standardbedingungen verestert um einen Ester 9 zu ergeben. Die Umsetzung von 9 mit dem geeigneten Thiol in Gegenwart von entweder Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat ergibt das Sulfid 10, welches mit einem geeigneten Alkylierungsmittel in Gegenwart von Kaliumcarbonat behandelt wird um das alkylierte Sulfonamid 11 zu ergeben. Die Umsetzung des Methylesters 11 ergibt dann das Hydroxamatprodukt 8.

Schema 2



[0094] Die Oxidation von erfindungsgemäßen Sulfiden oder Sulfoxiden kann bewirkt werden unter Verwendung von Reagentien, wie z. B. Wasserstoffperoxid, Natriummetaperiodat, Persulfatsalzen, tert.-Butylperoxid, Peressigsäure, und dergleichen.

[0095] Erfindungsgemäße Verbindungen können ein asymmetrisches Kohlenstoffatom oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und sind demgemäß in der Lage, in Form von optischen Isomeren sowie in Form von racemischen oder nicht-racemischen Gemischen davon zu existieren. Die optischen Isomeren können erhalten werden durch Aufspalten der racemischen Gemische nach herkömmlichen Verfahren, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, z. B. durch Bildung von diastereomeren Salzen durch Behandlung mit einer optisch aktiven Säure oder Base. Beispiele für geeignete Säuren sind Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Ditoluoylweinsäure und Camphersulfonsäure, und anschließendes Trennen des Gemischs der Diastereomeren durch Kristallisation, gefolgt von der Freisetzung der optisch aktiven Base aus diesen Salzen. Ein anderes Verfahren zur Trennung von optischen Isomeren umfasst die Verwendung einer chiralen Chromatographiesäule, die optimal so ausgewählt wird, dass die Trennung der Enantiomeren maximiert wird.

[0096] Noch ein weiteres verfügbares Verfahren umfasst die Herstellung von kovalenten diastereomeren Molekülen, z. B. Estern, Amidien, Acetalen, Ketalen, und dergleichen, durch Umsetzen von Verbindungen der Formel I mit einer optisch aktiven Säure in einer aktivierten Form, einem optisch aktiven Diol oder einem optisch aktiven Isocyanat. Die hergestellten Diastereomere können durch herkömmliche Verfahren, wie z. B. Chromatographie, Destillation, Kristallisation oder Sublimation, getrennt werden und anschließend hydrolysiert werden um die enantiomer reine Verbindung zu liefern. In einigen Fällen ist die Hydrolyse zu dem optisch aktiven Stammwirkstoff vor der Verabreichung an den Patienten nicht erforderlich, da sich die Verbindung als Prodrug verhalten kann. Die optisch aktiven Verbindungen der Formel I können gleichfalls durch Verwendung optisch aktiver Ausgangsstoffe erhalten werden.

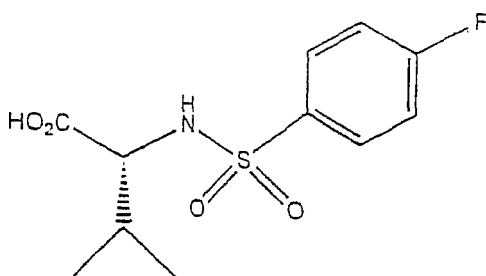
[0097] Die voranstehend erläuterten chemischen Reaktionen sind allgemein im Sinn ihrer breitesten Anwendbarkeit auf die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen beschrieben. Gelegentlich können die Reaktionen nicht wie beschrieben auf jede umfasste Verbindung anwendbar sein. Die Verbindungen, bei denen diese so ist, erkennt der Fachmann ohne weiteres. In allen solchen Fällen können entweder die Reaktionen durch herkömmliche Abwandlungen, die dem Fachmann bekannt sind, erfolgreich durchgeführt werden, z. B.

durch geeignete Schätzung von wechselwirkenden Gruppen, durch Wechsel zu alternativen herkömmlichen Reagentien, durch routinemäßige Abwandlung von Reaktionsbedingungen, und dergleichen, oder andere hier beschriebene oder anderweitig herkömmliche Reaktionen sind auf die Herstellung der entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen anwendbar. Bei allen präparativen Verfahren sind alle Ausgangsstoffe bekannt oder ohne weiteres aus bekannten Ausgangsstoffen herstellbar.

Beste Art der Ausführung der Erfindung

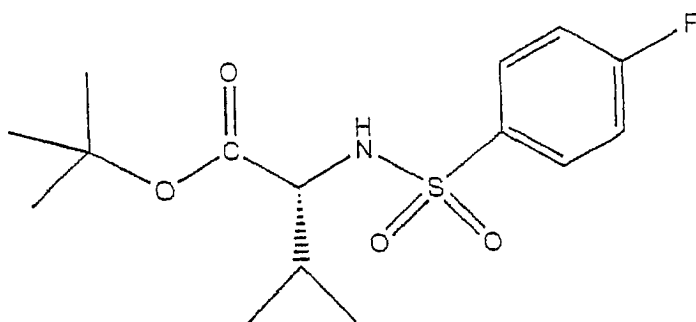
[0098] Ohne weitere Ausführungen ist davon auszugehen, dass der Fachmann unter Verwendung der voranstehenden Beschreibung die Erfindung in vollem Umfang nutzbar machen kann. Deshalb sind die nachfolgenden spezifischen Ausführungsformen lediglich als Erläuterung und keinesfalls als Beschränkung des Rests der Beschreibung zu verstehen.

Bezugsbeispiel 1a: N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-valin



[0099] Zu einer Lösung von D-Valin (6,40 g, 54,6 mmol) in H₂O (62 ml) und Aceton (25 ml) wurde Triethylamin (16,2 ml, 117 mmol) gegeben. Die Lösung wurde in einem Eis/H₂O-Bad auf 0°C abgekühlt, und eine Lösung von 4-Fluorbenzolsulfonylchlorid (10,0 g, 51,4 mmol) in Aceton (25 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Nach 20-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die resultierende gelbe Lösung im Vakuum konzentriert um das Aceton zu entfernen. Der wässrige Rückstand wurde mit Toluol (2 × 50 ml) extrahiert und mit 12 M HCl auf pH = 1 angesäuert. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden nacheinander mit 1 M KHSO₄ (50 ml), H₂O (50 ml) und ges. NaCl (50 ml) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Die Konzentrierung im Vakuum und ein Verreiben mit Hexan ergab N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-valin als weißen Feststoff (12,56 g, 89%): MS MH⁺ ber. für Anal. Ber. für C₁₁H₁₄NO₄SF: C, H, N. Gefunden: C, H, N. HR-Masse berechnet für C₁₁H₁₄NO₄S: 276,0706. Gefunden: 276,0710.

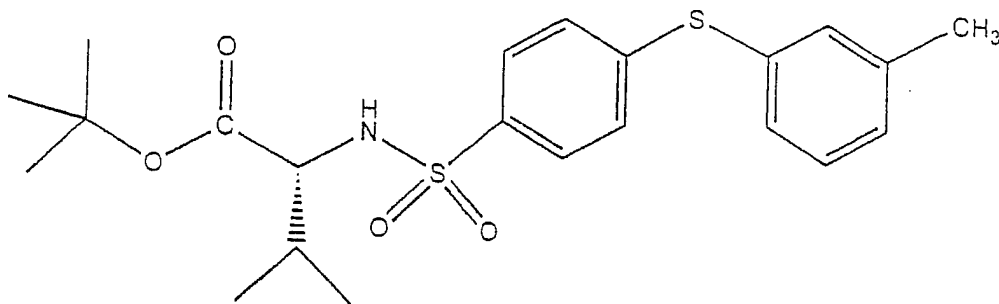
Bezugsbeispiel 1b: N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester



[0100] Eine Lösung von N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-valin aus Beispiel 1a (8,00 g, 29,1 mmol) in CH₂Cl₂/Dioxan wurde mit Isobutylen in Gegenwart von H₂SO₄ bei Raumtemperatur bei einem Druck von 18 psi behandelt. Die Reaktion wurde beendet durch Zugeben der Lösung zu einem in einem Eisbad gekühlten Gemisch von NaHCO₃ (20 g) in Wasser (300 ml). Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatschichten wurden vereinigt und mit H₂O und Salzwasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zu einem Feststoff konzentriert.

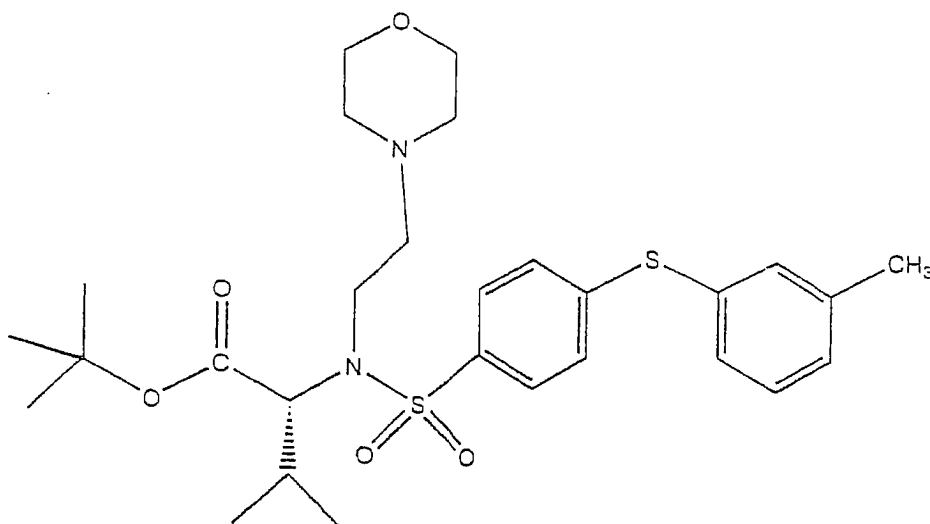
[0101] Die Umkristallisierung aus Diethylether/Hexan ergab N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester als einen weißen Feststoff (6,99 g, 73%): MS MH⁺ ber. für C₁₅H₂₂NO₄SF: 332, gefunden: 332. Anal. ber. für C₁₅H₂₂NO₄SF: C, 54,36; H, 6,69; N, 4,23. Gefunden: C, 54,21; H, 6,86; N, 4,14.

Bezugsbeispiel 1c: N-[[4-[(3-Methylphenyl)thio]-phenyl]sulfonyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester



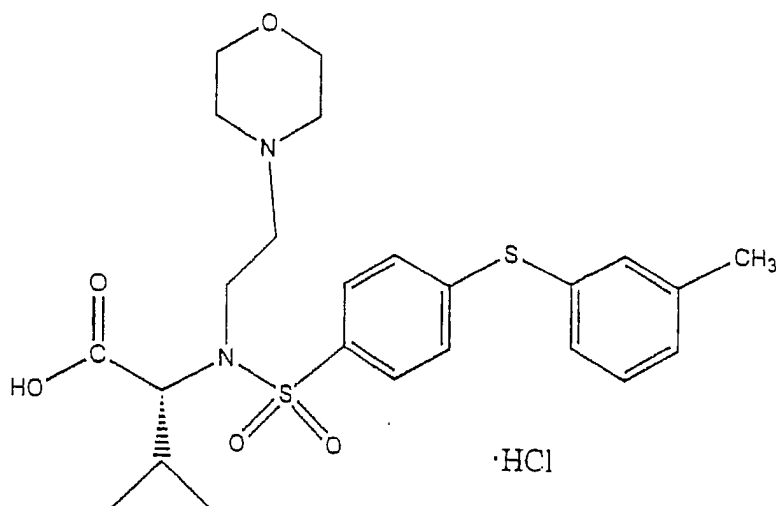
[0102] Zu einer Lösung von N-[[4-Fluorphenyl]sulfonyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester aus Beispiel 1b (3,0 g, 9,06 mmol) in 35 ml DMF wurden m-Thiocresol (3,23 ml, 27,2 mmol) und pulverisiertes K_2CO_3 (3,76 g, 27,2 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 20 Stunden lang auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit H_2O (4 × 100 ml) und ges. NaCl (2 × 100 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach der Konzentrierung im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Silicagel (10 : 90 EtOAc/Hexan) gereinigt um N-[[4-[(3-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester als weißen Feststoff zu ergeben (3,95 g, quantitative Ausbeute): MS MH^+ ber. für $C_{22}H_{29}NO_4S_2$: 436, gefunden: 436. Anal. ber. für $C_{22}H_{29}NO_4S_2$: C, 60,66; H, 6,71; N, 3,22. Gefunden: C, 60,57; H, 6,47; N, 3,14.

Bezugsbeispiel 1d: M-[[4-[(3-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester



[0103] Zu einer Lösung von N-[[4-[(3-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester aus Beispiel 1c (3,96 g, 9,08 mmol) in 30 ml DMF wurden 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid (5,07 g, 27,2 mmol) und K_2CO_3 (3,76 g, 27,2 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 24 Stunden lang auf 63°C erhitzt. Zusätzliches K_2CO_3 (1,25 g, 9,08 mmol) und 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid (1,69 g, 9,08 mmol) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde weitere 24 Stunden auf 63°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann zwischen Ethylacetat und H_2O verteilt, und die organische Phase wurde mit ges. NaCl (3 × 30 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach der Konzentrierung im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Silicagel (20 : 80 Hexan/EtoAc) gereinigt um N-[[4-[(3-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester als weißen Feststoff zu ergeben (5,21 g): MS MH^+ ber. für $C_{28}H_{41}N_2O_5S_2$: 549, gefunden: 549. HRMS ber. für $C_{28}H_{41}N_2O_5S_2$: 548,2379; gefunden: 548,2384.

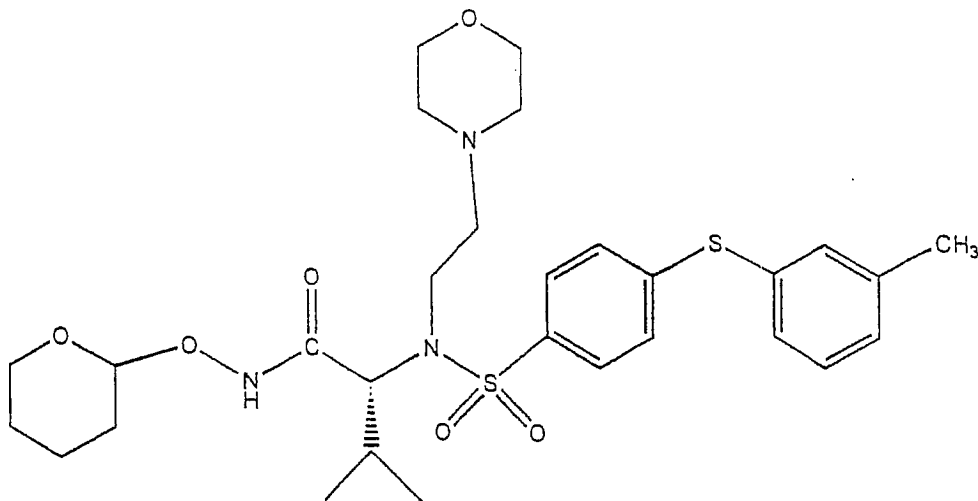
Bezugsbeispiel 1e: N-[[4-[(3-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, Monohydrochlorid (E)



[0104] Eine Lösung von N-[[4-[(3-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester aus Beispiel 1d (5,21 g, 9,08 mmol) in 12 M HCl (30 ml) und H₂O (30 ml) wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 25 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die Konzentrierung im Vakuum ergab N-[[4-[(3-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, Monohydrochlorid (E) als weißen Feststoff (5,30 g). MS MH⁺ ber. für C₂₄H₃₃N₂O₅S₂: 494, gefunden: 494. HRMS ber. für C₂₄H₃₃N₂O₅S₂: 493,1831; gefunden: 493,1833.

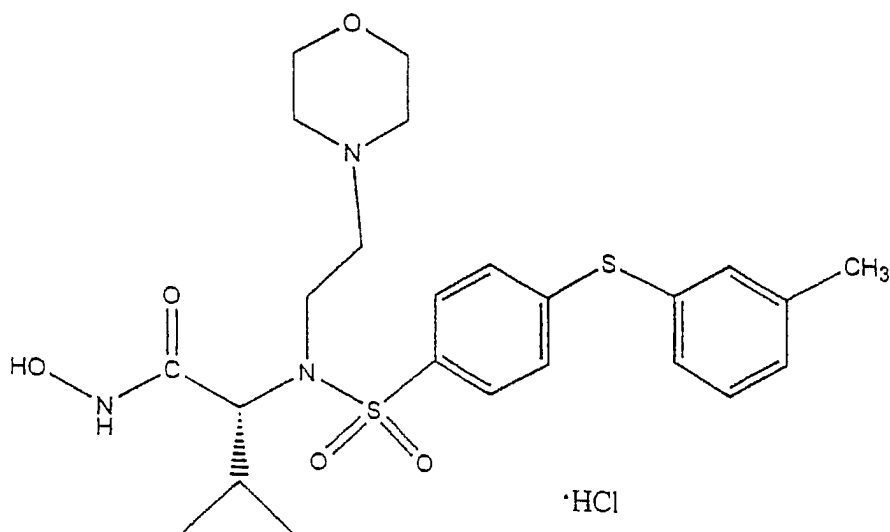
Bezugsbeispiel 1f:

3-Methyl-2R-[[[4-[(3-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanamid



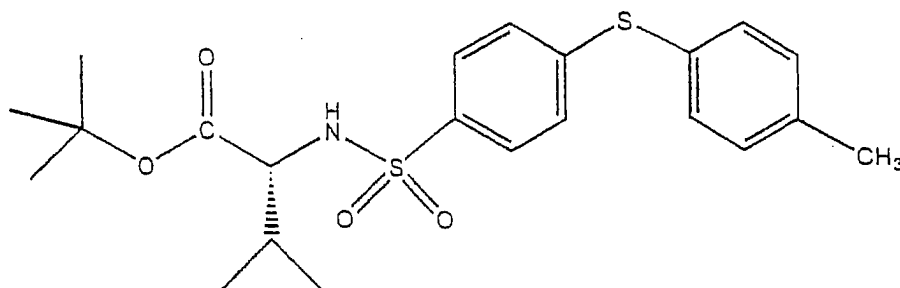
[0105] Zu einer Lösung von N-[[4-[(3-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, Monohydrochlorid aus Beispiel 1e (5,30 g, 9,08 mmol), 4-Methylmorpholin (3,99 ml, 36,3 mmol), N-Hydroxybenzothiazol (1,47 g, 10,9 mmol) und N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC) (2,44 g, 12,7 mmol) in DMF (50 ml) wurde O-Tetrahydro-2H-pyran-2-ylhydroxylamin (1,60 g, 13,6 mmol) gegeben und wurde 3 Stunden lang unter einer Argonatmosphäre gerührt. Die Lösung wurde mit H₂O verdünnt und in Ethylacetat (3 ×) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit ges. NaCl (2 × 50 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach der Konzentrierung im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Silicagel (40 : 60 Aceton/Hexan) gereinigt um 3-Methyl-2R-[[[4-[(3-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanamid als ein Öl zu ergeben (3,60 g, 67%): MS MH⁺ ber. für C₂₉H₄₁N₃O₆S₂: 592, gefunden: 592. Anal. ber. für C₂₉H₄₁N₃O₆S₂: C, 58,86; H, 6,98; N, 7,10. Gefunden: C, 58,45; H, 7,34; N, 6,71.

Beispiel 1g: N-Hydroxy-3-Methyl-2R-[[[4-[(3-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]butanamid, Monohydrochlorid



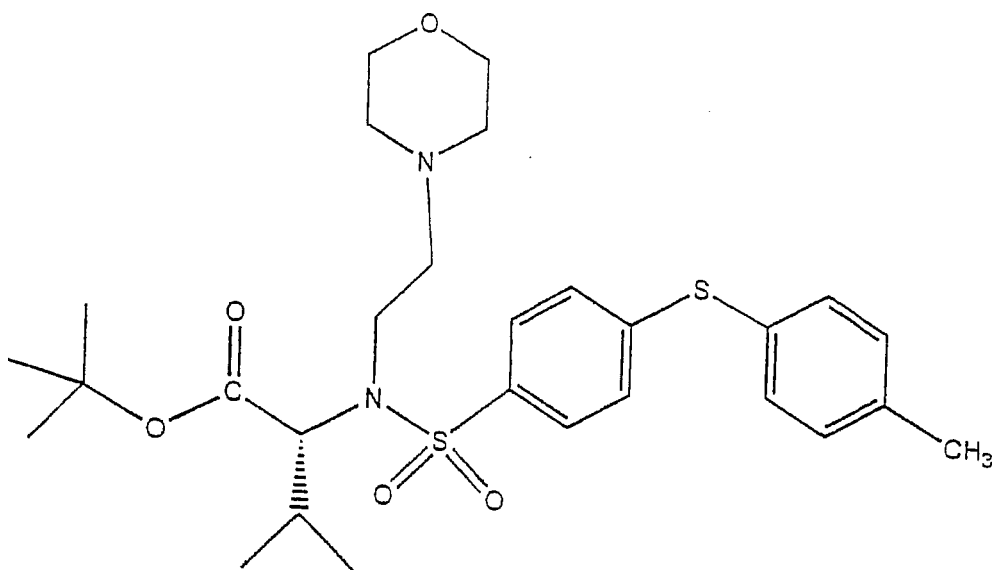
[0106] Eine Lösung von 3-Methyl-2R-[[[4-[(3-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanamid aus Beispiel 1f in Ethanol (50 ml) wurde in einem Eisbad auf 0°C abgekühlt, und HCl wurde 15 Minuten lang gasförmig in die Lösung eingeleitet. Die Lösung wurde dann unter einem N₂-Strom konzentriert. Der Rückstand wurde mit einer minimalen Menge Ethanol aufgelöst und tropfenweise zu gerührtem Diethylether zugegeben. Die Vakuumfiltrierung ergab die in der Überschrift genannte Verbindung als weißen Feststoff (2,88 g, 87%): MS MH⁺ ber. für C₂₄H₃₃N₃O₅S₂: 508 (MH⁺). HRMS ber. für C₂₄H₃₄N₃O₅S₂: 508,1940; gefunden: 508,1965. Anal. ber. für C₂₄H₃₃N₃O₅S₂·HCl·H₂O: C, 51,28; H, 6,46; N, 7,47; S, 11,41; Cl, 6,31; gefunden: C, 50,83; H, 6,17; N, 7,29; S, 11,48; Cl, 6,64.

Bezugsbeispiel 2a: N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-valin, 1,1-Dimethylester



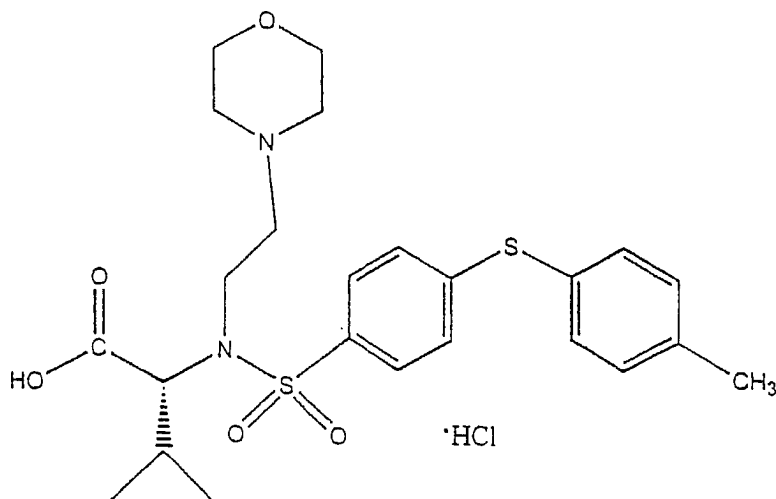
[0107] Zu einer Lösung von N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester (der in der Überschrift von Beispiel 1b genannten Verbindung; 1,95 g, 5,9 mmol) in DMF (50 ml) wurden Kaliumcarbonat (2,44 g, 1,78 mmol) und p-Thiocresol (2,2 g, 17,8 mmol) gegeben, und die resultierende Lösung wurde 18 Stunden lang bei 68°C gerührt. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, Wasser wurde zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert um ein Öl zu ergeben, das an Silicagel unter Eluierung mit 15% Ethylacetat/Hexan chromatographiert wurde um N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester (2,5 g, 98%) zu ergeben: Anal. ber. für C₂₂H₂₉NS₂O₄: C, 60,66; H, 6,71; N, 3,22; S, 14,72. Gefunden: C, 60,45; H, 7,08; N, 3,17; S, 14,90. MS MH⁺ ber. für C₂₂H₂₉NS₂O₄: 436, gefunden: 436.

Bezugsbeispiel 2b: N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester



[0108] Zu einer Lösung von N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester aus Beispiel 2a (2,4 g, 5,5 mmol) in DMF (50 ml) wurden Kaliumcarbonat (2,28 g, 16,5 mmol) und 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid (3,07 g, 16,5 mmol) gegeben. Nach 18-stündigem intensiven Rühren bei 60°C wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet durch Zugabe von Wasser und Extrahieren mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser, Salzwasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert um ein Öl zu ergeben, das an Silicagel unter Eluierung mit 50/50 Ethylacetat/Hexan gereinigt wurde um N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester (3,62 g, 100%) zu ergeben: Anal. ber. für C₂₈H₄₀N₂S₂O₅: C, 61,28; H, 7,35; N, 5,10. Gefunden: C, 61,12; H, 7,69; N, 4,91. HRMS MH⁺ ber. für C₂₈H₄₀N₂S₂O₅: 548,2379, gefunden: 548,2386.

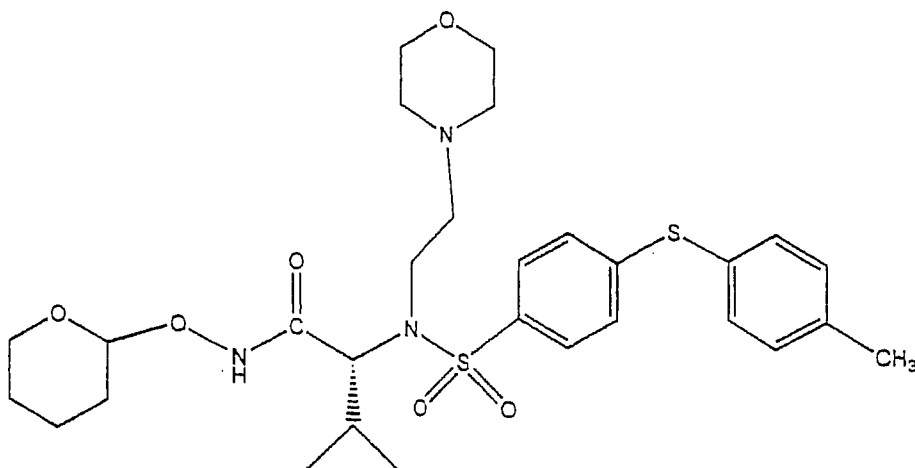
Bezugsbeispiel 2c: N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, Monohydrochlorid



[0109] Zu einer Suspension von N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, 1,1-Dimethylethylester aus Beispiel 2b (3,5 g, 6,4 mmol) in Wasser (50 ml) wurde konzentrierte HCl (50 ml) gegeben. Nach Rühren über 1 Stunde bei Raumtemperatur über 30 Minuten unter Rückfluss, wurde das Reaktionsgemisch konzentriert um N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, Monohydrochlorid als weißen Schaum zu ergeben (3,5 g, 100%): MS MH⁺ ber. für C₂₄H₃₂N₂S₂O₅: 493, gefunden: 493.

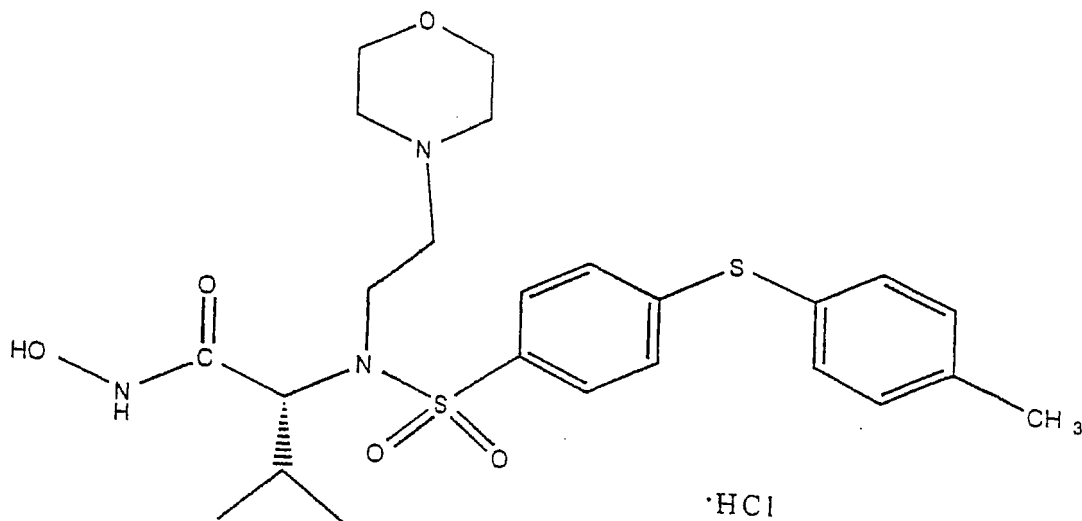
Bezugsbeispiel 2d:

3-Methyl-2R-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanamid



[0110] Zu einer Lösung von N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, Monohydrochlorid aus Beispiel 2c (3,5 g, 6,6 mmol) in DMF (50 ml) wurden Triethylamin (2,9 ml, 26,4 mmol), N-Methylmorpholin (1,07 g, 7,9 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (1,77 g, 9,2 mmol) und O-Tetrahydro-2H-pyran-2-ylhydroxylamin (1,16 g, 9,9 mmol) gegeben. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde zu dem Reaktionsgemisch Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit Wasser, Salzwasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert um ein Öl zu ergeben, das an Silicagel unter Eluierung mit 20% Aceton/Hexan chromatographiert wurde um 3-Methyl-2R-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanamid als diastereomeres Gemisch zu ergeben (2,3 g, 57%): HRMS für $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_6$: 592,2515, gefunden: 592,2554.

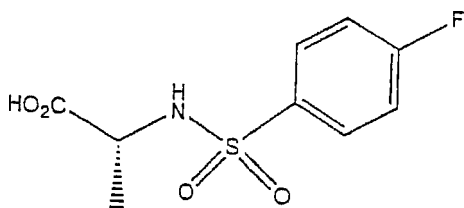
Beispiel 2e: N-Hydroxy-3-Methyl-2R-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]butanamid, Monohydrochlorid



[0111] Zu einer Lösung von 3-Methyl-2R-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanamid aus Beispiel 2d (2,3 g, 3,9 mmol) in Methanol (50 ml), die auf null Grad gekühlt war, wurde HCl 20 Minuten gasförmig eingeleitet. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert um einen Schaum zu ergeben, der in Methanol (1 ml) aufgelöst und tropfenweise unter intensivem Rühren zu einem großen Volumen Ethylether (600 ml) gegeben wurde. Der resultierende Feststoff wurde filtriert um N-Hydroxy-3-methyl-2R-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]butanamid, Monohydrochlorid zu ergeben (1,84 g, 88%): Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 52,11; H, 6,38; N, 7,60; S, 11,59. Gefun-

den: C, 51,90; H, 6,16; N, 7,43; S, 11,83.

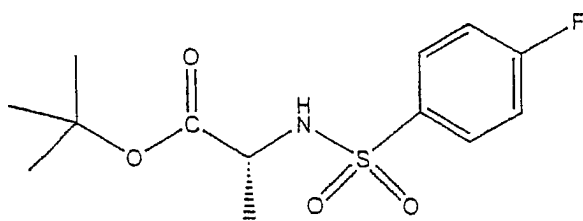
Bezugsbeispiel 3a: N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-alanin



[0112] Eine Lösung von D-Alanin (9,73 g, 0,109 mol) und Triethylamin (32,6 ml, 0,234 mol) in Wasser (124 ml) und Aceton (50 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. 4-Fluorbenzolsulfonylchlorid (20,0 g, 0,103 mol) in Aceton (50 ml) wurde über einen Zeitraum von 1 Minute tropfenweise zugegeben. Diese Lösung wurde sich auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde konzentriert um Aceton zu entfernen. Der wässrige Rückstand wurde mit Toluol gewaschen und dann mit 12 N HCl auf etwa pH = 1 angesäuert und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatschichten wurden nacheinander mit 1 N wässriger KHSO₄-Lösung, H₂O und Salzwasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit MgSO₄ wurde das Filtrat konzentriert um einen weißen Feststoff (23,3 g, 92% Ausbeute) zu ergeben.

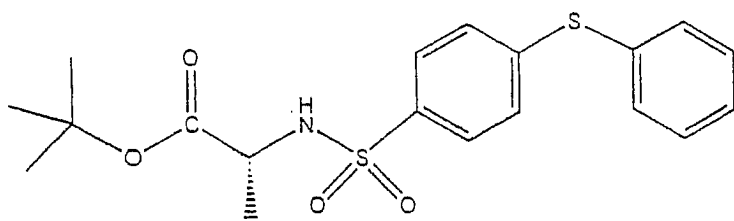
[0113] Das Protonen-NMR-Spektrum entsprach N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-alanin. Elementaranal. ber. für C₉H₁₀NO₄FS: C, 43,72; H, 4,08; N, 5,67. Gefunden: C, 43,99; H, 3,97; N, 5,68.

Bezugsbeispiel 3b: N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-alanin 1,1-Dimethylethylester



[0114] Eine Lösung von N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-alanin aus Beispiel 3a (8,00 g, 32,4 mmol), Isobuten (120 ml) und konzentrierter Schwefelsäure (0,5 ml) in 1,4-Dioxan (20 ml) und CH₂Cl₂ (60 ml) wurde in eine 500 ml-Hochdruckflasche gegeben und abgedichtet. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur unter einem Druck von 18 psi 95 Stunden lang geschüttelt. Das Gemisch wurde in eine wässrige Lösung, enthaltend 20 g Natriumbicarbonat, geschüttelt, welche durch ein Eisbad gekühlt war. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden nacheinander mit Wasser und Salzwasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und zu einem klaren, gelben Öl (6,06 g) konzentriert. Die Chromatographie an Silicagel (20% Ethylacetat in Hexan) ergab N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-alanin, 1,1-Dimethylethylester als einen weißen Feststoff (5,00 g, 51% Ausbeute): Anal. ber. für C₁₃H₁₈NO₄FS: C, 51,47; H, 5,98; N, 4,62. Gefunden: C, 51,39; H, 5,82; N, 4,53.

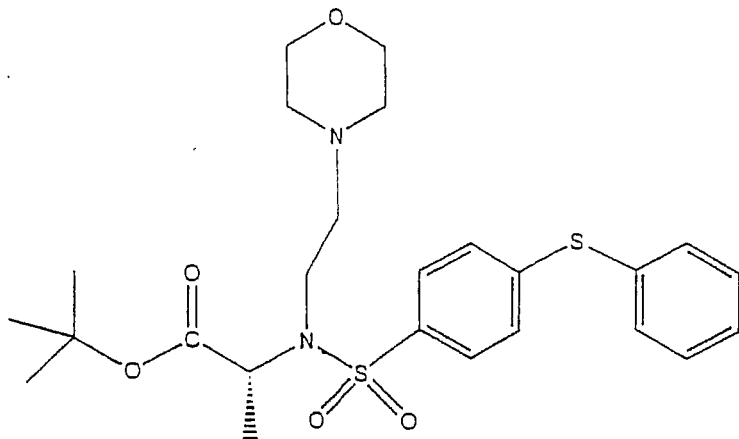
Bezugsbeispiel 3c: N-[(4-(Phenylthio)phenyl)sulfonyl]-D-alanin, 1,1-Dimethylethylester



[0115] Ein Gemisch von N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-alanin, 1,1-Dimethylethylester aus Beispiel 3b (4,98 g, 16,4 mmol), Thiophenol (5,05 ml, 49,2 mmol) und Kaliumcarbonat (6,80 g, 49,2 mmol) in trockenem DMF (48 ml) wurde über Nacht auf einem Ölbad auf 70°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in ein Gemisch aus Wasser (700 ml) und Toluol (250 ml) gegossen. Der pH-Wert der wässrigen Schicht wurde mit konzentrierter HCl angesäuert. Die wässrige Schicht wurde mit Toluol (2 × 50 ml) extrahiert, und die vereinigten Toluolschichten wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zu

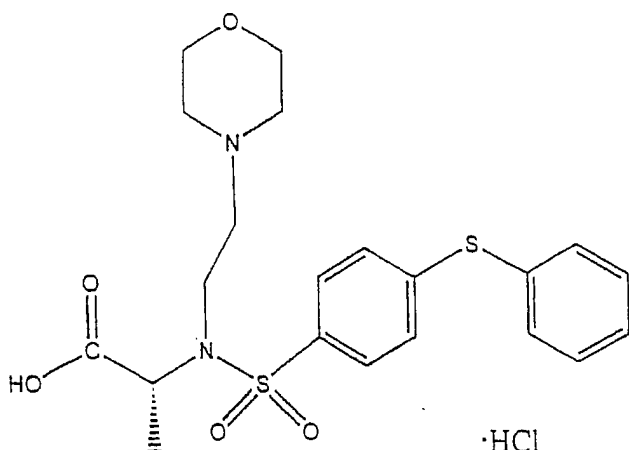
einem klaren, orangefarbenen Öl (6,28 g) konzentriert. Die chromatographische Reinigung (25% Ethylacetat in Hexan) ergab einen weißen Feststoff (5,35 g, 83% Ausbeute). Das Protonen-NMR-Spektrum entsprach N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-alanin, 1,1-Dimethylethylester: Anal. ber. für $C_{19}H_{23}NO_4S_2$: C, 57,99; H, 5,89; N, 3,56. Gefunden: C, 58,02; H, 6,04; N, 3,47.

Bezugsbeispiel 3d: N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-(phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-alanin, 1,1-Dimethylethylester



[0116] Ein Gemisch von N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-alanin, 1,1-Dimethylethylester, aus Beispiel 3c (1,06 g, 2,69 mmol), 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid (7,51 g, 40,4 mmol) und Kaliumcarbonat (7,46 g, 54,0 mmol) in DMF (40 ml) wurde auf einem Ölbad über Nacht auf 70°C erhitzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatschichten wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und zu einer weißen Paste konzentriert. Die Paste wurde mit Hexan verrieben um einen weißen Feststoff (5,28 g) zu ergeben, der durch Chromatographie (45% Methyl-tert.-butylether in Toluol) gereinigt wurde um die in der Überschrift genannte Verbindung (4,38 g, 64%) als weißen Feststoff zu ergeben. Das Protonen-NMR-Spektrum entsprach N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-(phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-alanin, 1,1-Dimethylethylester: Anal. ber. für $C_{25}H_{34}N_2O_5S_2$: C, 59,26; H, 6,76; N, 5,53. Gefunden: C, 59,21; H, 6,68; N, 5,32.

Bezugsbeispiel 3e: N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-(phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Monohydrochlorid

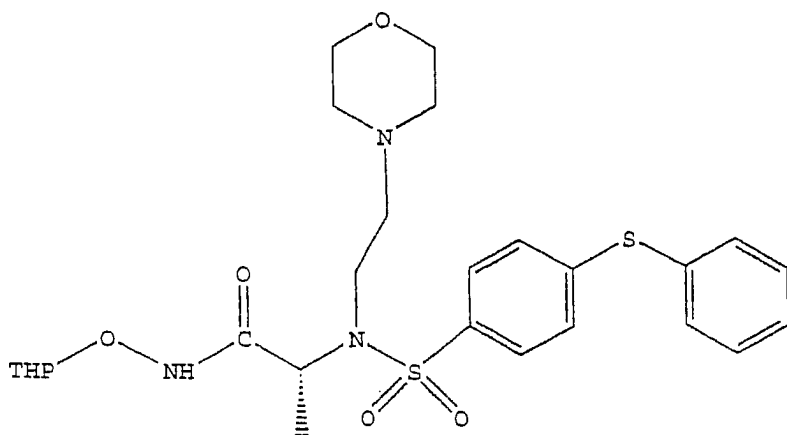


[0117] N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-(phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-alanin, 1,1-Dimethylethylester, aus Beispiel 3d (4,33 g, 8,55 mmol) in 6 N HCl (71 ml) wurde 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt, und beim Abkühlen auf Raumtemperatur schlug sich ein weißer Feststoff nieder. Der Feststoff wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und in einem Vakuumofen bei 40°C getrocknet um N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-(phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Monohydrochlorid, als weißen Feststoff zu ergeben (2,38 g, 57% Ausbeute): Anal. ber. für $C_{21}H_{26}N_2O_5S_2 \cdot 1,2 HCl$: C, 51,02; H, 5,55; N, 5,67. Gefunden: C, 50,94; H, 5,41; N, 5,57.

[0118] Die wässrige Schicht wurde zu einem weißen Feststoff konzentriert. Eine Lösung des Feststoffs in CH_2Cl_2 mit einigen Tropfen Methanol wurde tropfenweise zu schnell gerührtem Ethylether gegeben, aus dem sich ein weißer Feststoff niederschlug. Der Niederschlag wurde isoliert und getrocknet um eine zusätzliche

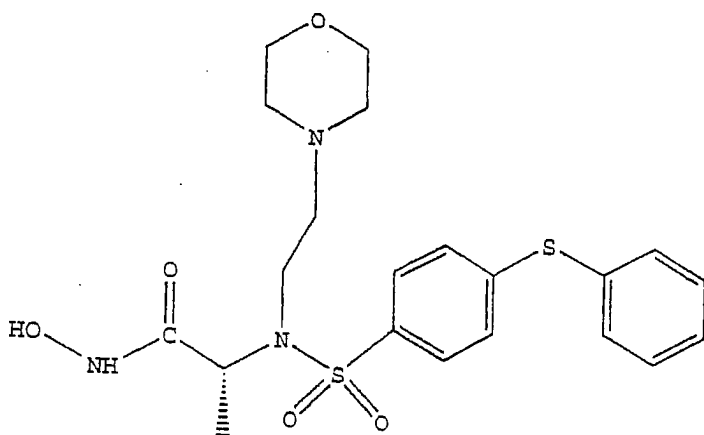
Menge von N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-(phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Monohydrochlorid (1,41 g, 34% Ausbeute) als farblosen Feststoff zu ergeben.

Bezugsbeispiel 3f: 2R-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-propanamid



[0119] Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbonathydrochlorid (2,04 g, 10,6 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-(phenylthio)phenyl]-sulfonyl]-D-alanin, Monohydrochlorid, aus Beispiel 3e (3,77 g, 7,74 mmol), 4-Methylmorpholin (3,34 ml, 30,3 mmol) und N-Hydroxybenzotriazol (1,23 g, 9,10 mmol) in trockenem DMF gegeben. Nach 10-minütigem Rühren wurde O-Tetrahydro-2H-pyran-2-ylhydroxylamin (1,33 g, 11,4 mmol) zugegeben, und die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert und zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die vereinigten Ethylacetatschichten wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und zu einem weißen Feststoff (4,80 g) konzentriert. Die chromatographische Reinigung (30% Aceton in Hexan) ergab N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-(phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Tetrahydro-2H-pyran-2-ylester, (3,51 g, 82% Ausbeute) als weißen Feststoff. Das Protonen-NMR-Spektrum entsprach N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-(phenylthio)phenyl]-sulfonyl]-D-alanin, Tetrahydro-2H-pyran-2-ylester: Anal. ber. für $C_{26}H_{35}N_3O_6S_2$: C, 56,81; H, 6,42; N, 7,64. Gefunden: C, 56,74; H, 6,66; N, 7,98.

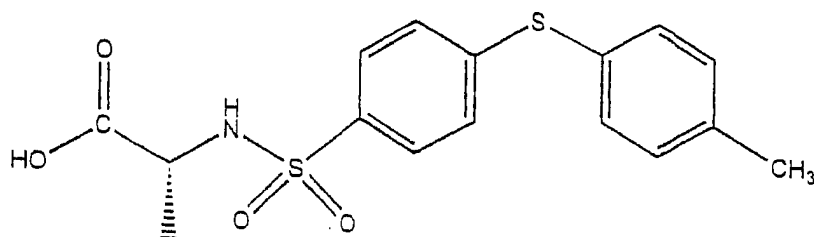
Beispiel 3g: N-Hydroxy-2R-[[2-(4-morpholinyl)ethyl]-[[4-(phenylthio)phenyl]sulfonyl]amino]propanamid



[0120] Trockenes HCl-Gas wurde bei 0°C in eine Lösung von N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-(phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Tetrahydro-2H-pyran-2-ylester aus Beispiel 3f (2,05 g, 3,73 mmol) in Ethanol (40 ml) über einen Zeitraum von 15 Minuten eingeleitet. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde lang gerührt. Die Lösung wurde konzentriert, und Diethylether wurde zugegeben. Erneute Konzentrierung ergab einen weißen Feststoff (1,44 g). Zu dem Feststoff wurde eine gesättigte Natriumbicarbonatlösung zugegeben, und das Gemisch wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (5% Methanol in Chloroform) gereinigt um N-Hydroxy-2R-[[2-(4-morpholinyl)ethyl]-[[4-(phenylthio)phenyl]sulfonyl]amino]propanamid (0,65 g, 37%) als weißen Feststoff zu ergeben. Das Protonen-NMR-Spektrum entsprach N-Hydroxy-2R-[[2-(4-morpholi-

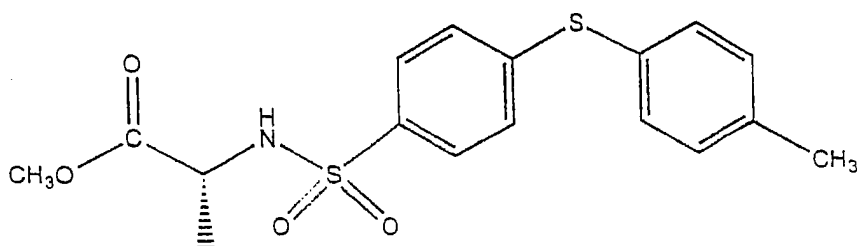
nyl)ethyl)-[[4-(phenylthio)phenyl]sulfonyl]amino]propanamid: MS MH⁺ ber. für C₂₁H₂₇N₃O₅S₂: 466, gefunden: 466; Anal. ber. für C₂₁H₂₇N₃O₅S₂·0,1H₂O: C, 53,97; H, 5,87; N, 8,99. Gefunden: C, 53,73; H, 5,72; N, 8,87.

Bezugsbeispiel 4a: N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin



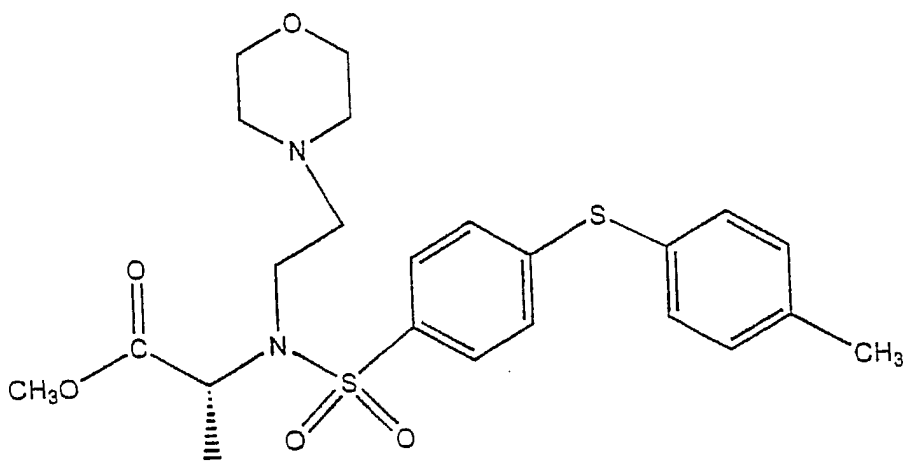
[0121] Zu N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-alanin aus Beispiel 3a (10 g, 40,44 mmol) in DMAC wurden p-Thiocresol (15,07 g, 121,3 mmol) und pulverförmiges Cs₂CO₃ (54,04 g, 16,58 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 15 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Dann wurde das Gemisch konzentriert und in Wasser (400 ml) gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit Ether (2 × 250 ml) gewaschen, bevor sie mit konzentrierter HCl auf pH = 2 angesäuert wurde. Die wässrige Schicht wurde dann mit CH₂Cl₂ (2 × 200 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden über MgSO₄ getrocknet und konzentriert um einen weißen Feststoff in quantitativer Ausbeute zu ergeben. Die Protonen-NMR- und MIR-Spektren entsprachen N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin. HR-Masse berechnet für C₁₆H₁₇NO₄S₂: 351,0599. Gefunden: 351,0603.

Bezugsbeispiel 4b: N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Methylester



[0122] Zu N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin aus Beispiel 4a (14,89 g, 42,36 mmol) in Methanol bei null Grad C wurde SOCl₂ (9,27 ml, 127,08 mmol) tropfenweise über einen Tropftrichter gegeben. Nachdem die Zugabe vollständig war, wurde das Reaktionsgemisch 5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde konzentriert, und die chromatographische Reinigung des Rückstands (20/80 Ethylacetat/Hexan) ergab ein hellgelbes Öl, das sich verfestigte (14,2 g, 91,6%). Die Protonen-NMR- und IR-Spektren entsprachen N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Methylester. Anal. ber. für C₁₇H₁₉NO₄S₂: C, 55,87; H, 5,24; N, 3,83; S, 17,55. Gefunden: C, 55,82; H, 5,48; N, 3,81; S, 17,55.

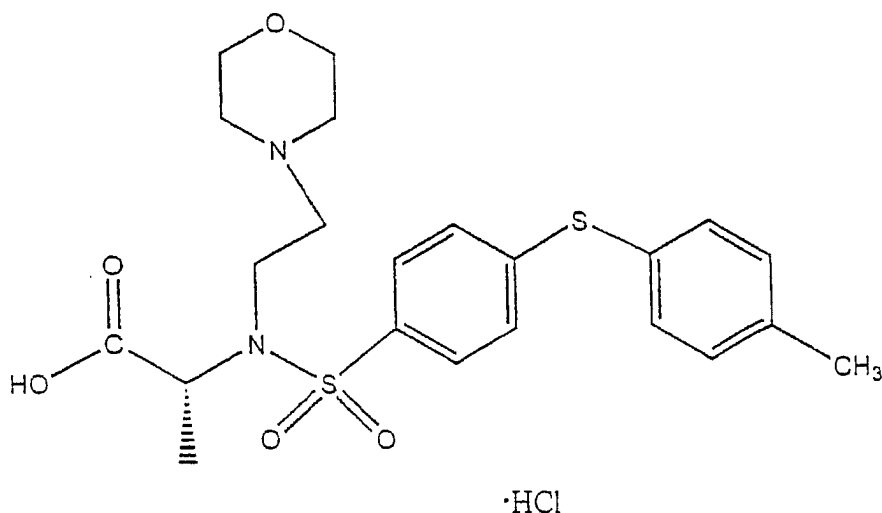
Bezugsbeispiel 4c: N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Methylester



[0123] Ein Gemisch von N-[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Methylester, aus Beispiel 4b

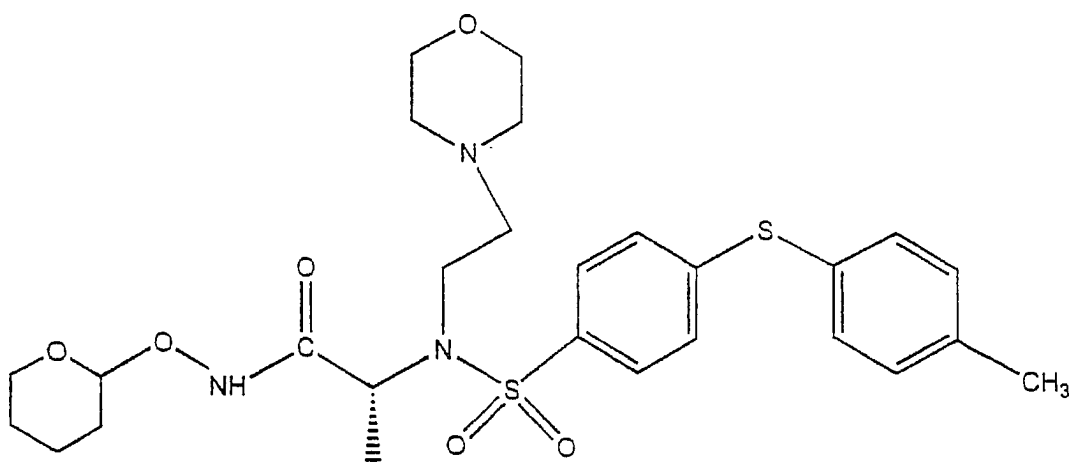
(6,4 g, 17,5 mmol), 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid (9,77 g, 52,5 mmol) und Kaliumcarbonat (10 g, 72,4 mmol) in trockenem DMF (60 ml) wurde 16 Stunden lang auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatschichten wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und konzentriert um ein Öl zu ergeben, das durch Chromatographie (40/100 Aceton/Hexan) gereinigt wurde um N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Methylester (6,86 g, 81,86%), als ein Öl zu ergeben. Das Protonen-NMR-Spektrum entsprach N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Methylester. HR-Masse berechnet für C₂₃H₃₀N₂O₅S₂: 478,1597. Gefunden: 478,1596.

Bezugsbeispiel 4d: N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]-sulfonyl]-D-alanin, Monohydrochlorid



[0124] N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Methylester, aus Beispiel 4c (5,13 g, 10,7 mmol) in 6 N HCl (120 ml) wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Hochvakuum konzentriert um einen weißen Feststoff zu ergeben (4,48 g, 83,4% Ausbeute). Das Protonen-NMR-Spektrum entsprach N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Monohydrochlorid. Anal. ber. für C₂₂H₂₉N₂O₅S₂Cl·0,2H₂O: C, 52,36; H, 5,87; N, 5,55; S, 12,71. Gefunden: C, 51,99; H, 5,68; N, 5,37; S, 13,05.

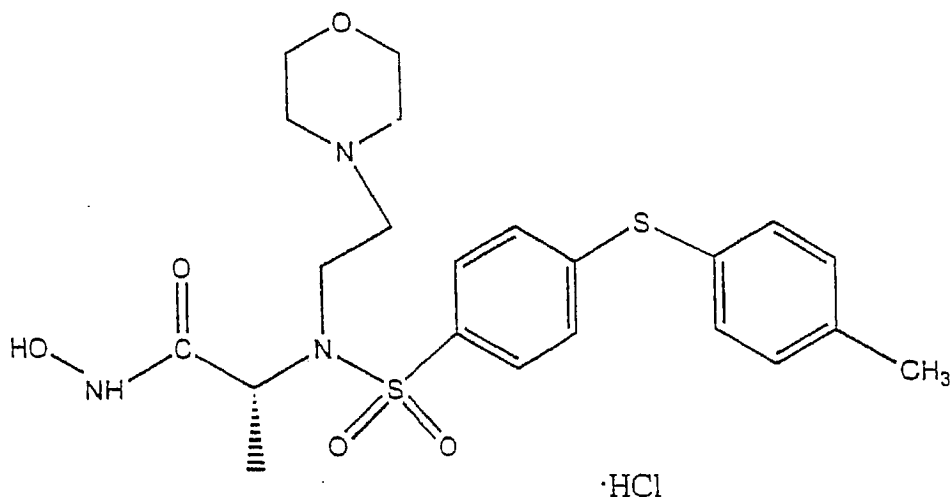
Bezugsbeispiel 4e: 2R-[[[4-[(4-Methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propanamid



[0125] Zu einer Lösung von N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]-sulfonyl]-D-alanin, Monohydrochlorid, aus Beispiel 4d (3,61 g, 7,20 mmol) in trockenem DMF wurden EDC (2,57 g, 13,4 mmol), 4-Methylmorpholin (2,96 ml, 26,96 mmol) und N-Hydroxybenzotriazol (1,81 g, 13,4 mmol) bei null Grad C zugegeben. Nach 45-minütigem Rühren bei null Grad C wurde O-Tetrahydro-2H-pyran-2-ylhydroxylamin (1,88 g, 16,0 mmol) zugegeben, und die Lösung wurde über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert und zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die vereinigten Ethylacetatschichten wurden mit Wasser und

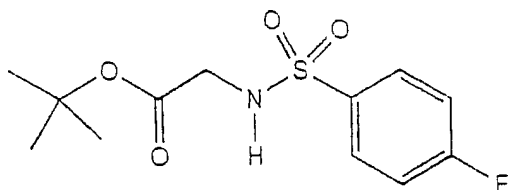
Salzwasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und zu einem weißen Feststoff (2,4 g) konzentriert. Die chromatographische Reinigung (40% Aceton in Hexan) ergab N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Tetrahydro-2H-pyran-2-ylester (1,43 g, 34,6% Ausbeute) als weißen Feststoff. Die Protonen-NMR- und MIR-Spektren entsprachen N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-N-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Tetrahydro-2H-pyran-2-ylester. Anal. ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$: C, 57,53; H, 6,62; N, 7,45; S, 11,38. Gefunden: C, 57,43; H, 6,80; N, 7,34; S, 11,34.

Beispiel 4f: N-Hydroxy-2R-[[2-(4-morpholinyl)ethyl]-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]amino]propanamid, Monohydrochlorid



[0126] Trockenes HCl-Gas wurde bei null Grad C in eine Lösung von N-[2-(4-Morpholinyl)-ethyl]-N-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]-D-alanin, Tetrahydro-2H-pyran-2-ylester, aus Beispiel 4e (0,9 g, 1,59 mmol) in absolutem Ethanol (7 ml) über einen Zeitraum von 15 Minuten eingeleitet. Die Lösung wurde konzentriert um einen weißen Feststoff zu ergeben. Zu dem Feststoff wurde eine gesättigte Natriumbicarbonatlösung zugegeben, und das Gemisch wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Silicagel (5/50/50 Methanol/Ethylacetat/Hexan) gereinigt um einen weißen kristallinen Feststoff (0,7 g) als die freie Base der in der Überschrift genannten Verbindung zu ergeben. Diese weiße, kristalline, freie Basenverbindung, N-Hydroxy-2R-[[2-(4-morpholinyl)ethyl]-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]amino]propanamid, wurde in Acetonitril (30 ml) aufgelöst, und 12 N HCl (0,24 ml, 2,9 mmol) wurde zu der Lösung gegeben. Nach 20-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch konzentriert, und der Rückstand wurde dreimal mit Ether verrieben um N-Hydroxy-2R-[[2-(4-morpholinyl)ethyl]-[[4-[(4-methylphenyl)thio]phenyl]sulfonyl]amino]propanamid, Monohydrochlorid (0,47 g, 57,3%) als farbloses Pulver zu ergeben. Die Protonen- und MIR-Spektren entsprachen der in der Überschrift genannten Verbindung. Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}\cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 50,32; H, 5,95; N, 8,00; S, 12,21. Gefunden: C, 50,18; H, 5,79; N, 7,91; S, 12,37.

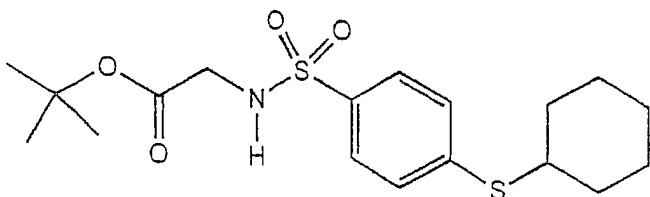
Bezugsbeispiel 5a: N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester



[0127] Tert.-Butylglycinhydrochlorid (20 mmol, 3,36 g) wurde in Acetonitril (60 ml) in einem Wasserbad bei Raumtemperatur suspendiert. Triethylamin (40 mmol, 6 ml) und Dimethylaminopyridin (65 mg) wurden zugegeben, gefolgt von 4-Fluorbenzolsulfonylchlorid (20 mmol, 3,88 g). Das Gemisch wurde 4 Stunden lang gerührt und anschließend mit Wasser (80 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (400 ml, anschließend 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat : Methanol (9 : 1, 250 ml) wieder aufgelöst und durch einen Siliciumdioxidpfropfen filtriert, anschließend konzentriert um N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]glycin, 1,1-Dimethyl-ethylester, als weißen Feststoff (5,13 g, 89%) zu ergeben. Die Struktur wurde spektroskopisch bestätigt. DSC (10°C/min):

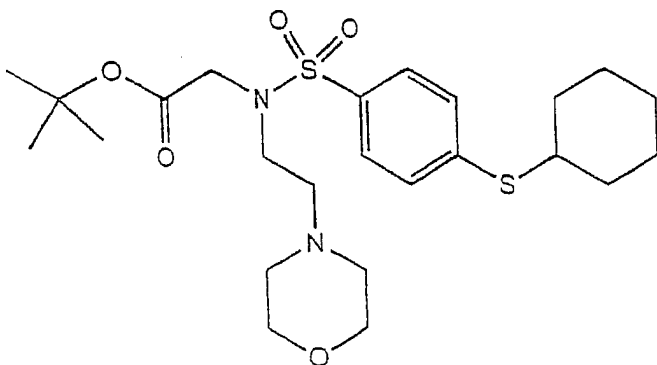
113,3–117,2°C; 176,7–180,3°C; Elementaranal. ber. für $C_{12}H_{16}NO_4SF$: C, 49,82; H, 5,54; N, 4,84. Gefunden: C, 49,53; H, 5,47; N, 4,70.

Bezugsbeispiel 5b: N-[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]sulfonyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester



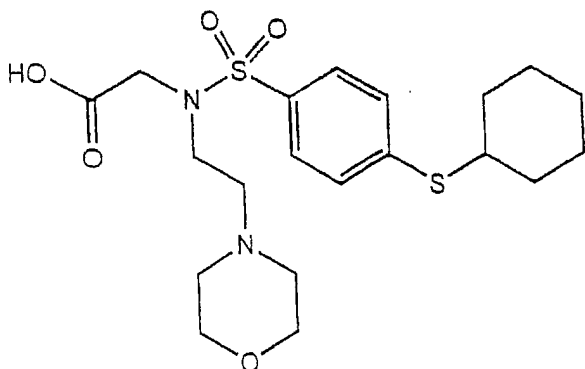
[0128] Der N-[[4-(4-Fluorphenyl)sulfonyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester, aus Beispiel 5a (4,5 mmol, 1,30 g) wurde mit getrocknetem 325-mesh K_2CO_3 (5,0 mmol, 0,69 g) und N,N-Dimethylacetamid (4,5 ml) vereinigt. Cyclohexylmercaptan (5 mmol, 0,61 ml) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde unter Argon bei 60°C über 40 Stunden gerührt. Wasser (50 ml) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (125 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden unter Verwendung von Magnesiumsulfat getrocknet, durch Siliciumdioxid filtriert und konzentriert. Der N-[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]sulfonyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester, ein weißer Feststoff (528 mg), wurde nach Chromatographie unter Eluierung mit Hexan : Ethylacetat (4 : 1) erhalten. Die NMR-Spektroskopie zeigte das Vorhandensein von etwa 20% Ausgangsstoff nach der Chromatographie; das Gemisch wurde jedoch im nächsten Schritt so verwendet, wie es war. Die Struktur wurde spektroskopisch bestätigt.

Bezugsbeispiel 5c: N-[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester



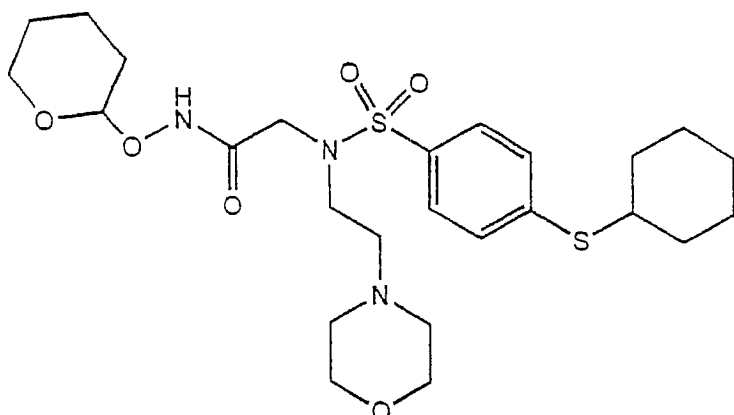
[0129] Der N-[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]sulfonyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester, aus Beispiel 5b (3,34 mmol, 1,145 g), getrocknetes 325-mesh K_2CO_3 (13,4 mmol, 1,84 g), N-(Chlorethyl)morpholin (10 mmol, 1,86 g) und N,N-Dimethylacetamid (13 ml) wurden miteinander vereinigt und unter einer inerten Atmosphäre 16 Stunden lang auf 60°C und anschließend weitere 4 Stunden auf 80°C erhitzt. Wasser (40 ml) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (100 ml, anschließend 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$), durch einen Siliciumdioxidpfropfen filtriert und der Chromatographie unterworfen (Ethylacetat : Toluol 1/1) um N-[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]phenyl]-sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester (954 mg, 57%), als ein Öl zu ergeben. Die Struktur wurde spektroskopisch bestätigt. MS MH^+ ber. für $C_{24}H_{38}N_2O_5S_2$: 499, gefunden: 499. Elementaranal. ber. für $C_{24}H_{38}N_2O_5S_2 \cdot 0,25H_2O$: C, 57,29; H, 7,71; N, 5,57. Gefunden: C, 57,32; H, 8,21; N, 5,27.

Bezugsbeispiel 5d: N-[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)-ethyl]glycin



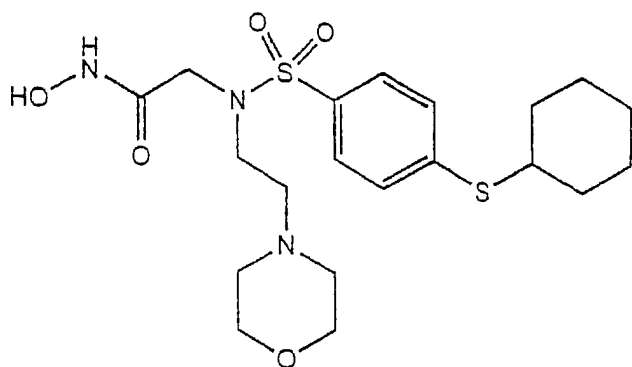
[0130] Der N-[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester, aus Beispiel 5c (1,9 mmol, 954 mg) wurde mit Wasser (1,5 ml) und konzentrierter HCl (1,5 ml) verdünnt und anschließend unter Rückfluss erhitzt. Nach 15 Minuten wurde das Reaktionsgemisch konzentriert und anschließend mit Toluol azeotrop destilliert und im Vakuum getrocknet um N-[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-glycin als einen weißen Feststoff zu ergeben. Das NMR-Spektrum entsprach der angegebenen Struktur, und die Verbindung wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Bezugsbeispiel 5e: [[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]acetamid



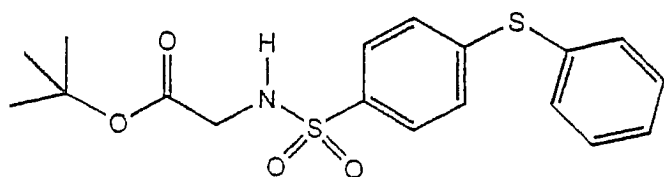
[0131] Das N-[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]glycin aus Beispiel 5d (1,9 mmol), Hydroxybenzotriazol (2,3 mmol, 0,308 g), O-Tetrahydropyranhydroxylamin (5 mmol, 0,585 g), N,N-Dimethylformamid (4 ml) und N-Methylmorpholin (12 mmol, 1,32 ml) wurden miteinander vereinigt, gefolgt von der Zugabe von EDC (2,3 mmol, 0,311 g). Das Gemisch wurde 40 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (20 ml) verdünnt. Die Suspension wurde mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert und mit Salzwasser (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Die Chromatographie (Ethylacetat) ergab [[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]acetamid als ein Öl (842 mg). Die Struktur wurde spektroskopisch bestätigt.

Beispiel 5f: [[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-hydroxyacetamid



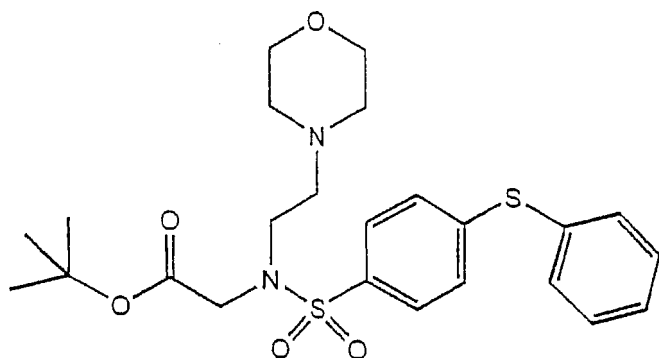
[0132] Das [[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]acetamid aus Beispiel 5e (842 mg) wurde in kaltem (null Grad C) Methanol (50 ml) aufgelöst, und wasserfreies HCl wurde 5 Minuten lang gasförmig durch die Lösung geleitet. Die Lösung wurde konzentriert, anschließend mit Toluol (3 ml) azeotrop destilliert, der Rückstand wurde in Methanol (2 ml) aufgenommen und zu trockenem Ether (250 ml) zugegeben. Die Konzentrierung ergab einen weißen Schaum. Die weitere Reinigung wurde bewirkt durch Auflösen der Verbindung in 3% Methanol : Chloroform, Zugabe von Triethylamin (0,6 ml) und Säulenchromatographie an Silicagel (3% Methanol : Chloroform). Durch Konzentrierung wurde [[[4-(Cyclohexylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-hydroxyacetamid als weißer Feststoff erhalten. Die Struktur wurde spektroskopisch bestätigt. MS MH⁺ ber. für C₂₀H₃₁N₃O₅S₂: 458, gefunden 458. DSC (10°C/min): 141,4–145,3°C. Elementaranal. ber. für C₂₀H₃₁N₃O₅S₂: C, 52,49; H, 6,83; N, 9,18. Gefunden: C, 52,34; H, 6,59; N, 9,67.

Bezugsbeispiel 6a: N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester



[0133] Zu einer Lösung von 12,0 g (41,6 mmol) N-[[4-(Fluorphenyl)sulfonyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester, aus Beispiel 5a und 12,8 ml (125 mmol) Thiophenol in 80 ml wasserfreiem Dimethylformamid, die zuvor durch Durchleiten von Stickstoff durch die Lösung entgast worden war, wurden 17,3 g (125 mmol) pulverförmiges Kaliumcarbonat zugegeben. Das Gemisch wurde intensiv gerührt und auf 70°C erwärmt, wo es 13 Stunden gehalten wurde, abgekühlt, und Ethylacetat und Wasser wurden zugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt, viermal mit Salzwasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert um das rohe Produkt zu ergeben. Dieses wurde mit Diethylether und Hexan verrieben und die Feststoffe filtriert und luftgetrocknet um 15,3 g der in der Überschrift genannten Verbindung N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester, zu ergeben, m/e = 386 (M + H).

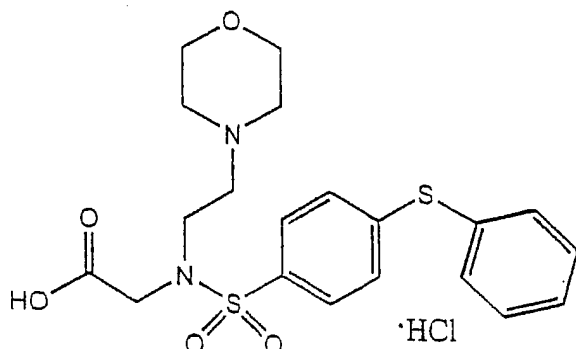
Bezugsbeispiel 6b: N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-glycin, 1,1-Dimethylethylester



[0134] Zu einer Lösung von 10 g (26,3 mmol) N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester-

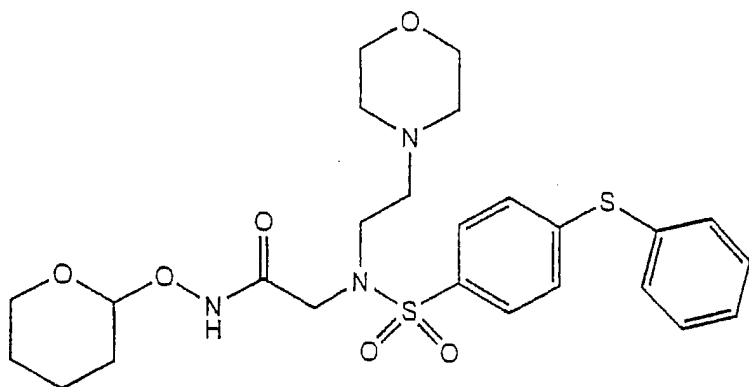
ter, aus Beispiel 6a in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden 9,80 g (52,7 mmol) 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid gegeben, gefolgt von 10,9 g (79,0 mmol) gepulverten Kaliumcarbonats. Das Gemisch wurde unter intensivem Rühren auf 50°C erwärmt und dort 20 Stunden lang gehalten. Es wurde eine Probe entnommen und durch HPLC analysiert und gezeigt, dass diese Ausgangsstoff enthielt, woraufhin 4,90 g (26,3 mmol) 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid, gefolgt von 3,63 g (26,3 mmol) gepulverten Kaliumcarbonats zugegeben wurden, und das Erhitzen weitere 4 Stunden lang bei 70°C fortgesetzt wurde. Die Lösung wurde gekühlt, Ethylacetat und Wasser wurden zugegeben, die organische Schicht abgetrennt und viermal mit Salzwasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert um das rohe Produkt zu ergeben. Dieses wurde an Silicagel unter Verwendung von 0 bis 5% Methanol/Ethylacetat chromatographiert um 12,9 g reines N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester, zu ergeben, m/e = 490 (M + H).

Bezugsbeispiel 6c: N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-glycin, Hydrochloridsalz



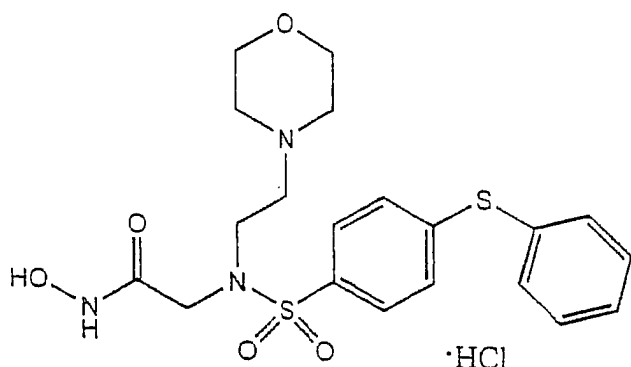
[0135] Zu einem Gemisch von 12,8 g (25,9 mmol) N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]glycin, 1,1-Dimethylethylester, aus Beispiel 6b in 100 ml Wasser wurden 100 ml 12 N Salzsäure gegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluss erhitzt und dort 15 Minuten gehalten, auf Raumtemperatur abgekühlt und konzentriert um ein klares Öl zu ergeben. Aceton wurde zweimal zugegeben und unter vermindertem Druck entfernt um 11,3 g der in der Überschrift genannten Verbindung N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-glycin, Hydrochloridsalz, m/e = 437 (M + H), als glasartigen Feststoff zu ergeben.

Bezugsbeispiel 6d: 2[[4-[(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]acetamid



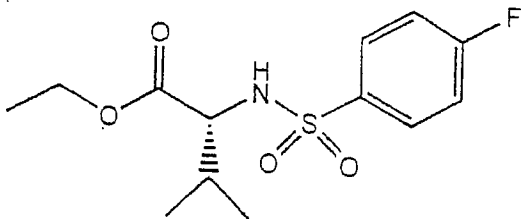
[0136] Zu einer Lösung von 11,3 g (23,9 mmol) N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]glycin, Hydrochloridsalz, aus Beispiel 6c in 80 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden 3,87 g (28,7 mmol) N-Hydroxybenzotriazol, 15,7 ml (143 mmol) N-Methylmorpholin, 9,7 g (74 mmol) O-Tetrahydro-2-H-pyran-2-ylhydroxylamin und anschließend 6,4 g (33,5 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid gegeben. Nach 14-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden Ethylacetat und Wasser zugegeben und die organische Schicht abgetrennt, dreimal mit Salzwasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert um das rohe Produkt zu ergeben. Dieses wurde an Silicagel unter Verwendung von 0 bis 5% Methanol/Ethylacetat chromatographiert um 10,37 g reines 2-[[4-[(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]acetamid, m/e = 542 (M + Li), zu ergeben.

Beispiel 6e: 2-[[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-hydroxyacetamid, Hydrochlorid



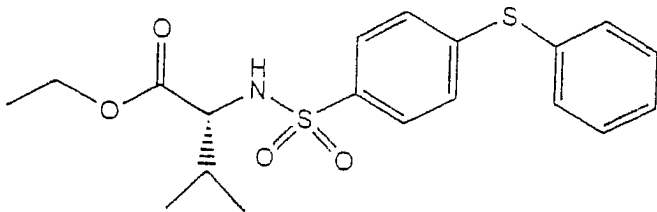
[0137] In eine Lösung von 1,20 g 2-[[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)-ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]acetamid aus Beispiel 6d, suspendiert in 15 ml wasserfreiem Ethanol bei null Grad C, wurde etwa 2 Minuten lang wasserfreie Salzsäure gasförmig eingeleitet, bis sich alle Feststoffe auflösten. Nach 5 Minuten wurde die Lösung mit Stickstoff gespült und konzentriert um das rohe Produkt zu ergeben. Dieses wurde in 15 ml warmem Ethanol aufgelöst und gekühlt, woraufhin sich ein Feststoff niederschlug. Diethylether wurde zugegeben, und der Feststoff wurde isoliert um 762 mg reines 2-[[[4-(Phenylthio)-phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-hydroxyacetamid, Hydrochlorid, $m/e = 452 (M + H)$, zu ergeben.

Bezugsbeispiel 7a: N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-valin, Ethylester



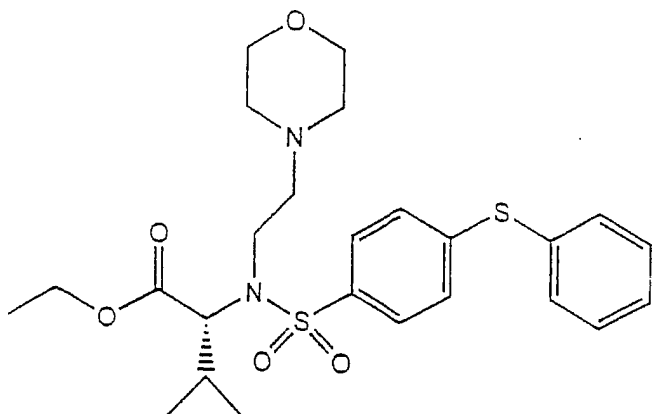
[0138] Zu einer Lösung von 15,0 g (54 mmol) N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-valin aus Beispiel 1a in 55 ml wasserfreiem Ethanol, die in einem Eisbad gekühlt wurde, wurden über einen Zeitraum von 5 Minuten 5,0 ml (8,1 g, 68 mmol) Thionylchlorid langsam gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 28 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst. Dies wurde dann mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 5% Kaliumhydrogensulfat und Salzwasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert um ein rohes Produkt zu ergeben, das an Silicagel unter Verwendung von 10 bis 20% Ethylacetat/Hexan chromatographiert wurde um 12,8 g reinen N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-valinethylester, $m/e = 304 (M + H)$, zu ergeben.

Bezugsbeispiel 7b: N-[[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-valin, Ethylester



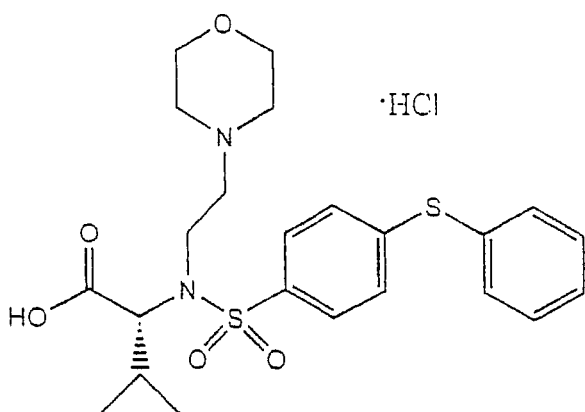
[0139] Zu einer Lösung von 7,76 g (25,6 mmol) N-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-D-valinethylester aus Beispiel 7a in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden 7,8 ml (77 mmol) Thiophenol gegeben. Nach 5-minütigem Spülen mit Stickstoff wurden 10,6 g (77 mmol) pulverförmiges Kaliumcarbonat zugegeben und das Reaktionsgemisch 21 Stunden lang auf 70°C erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, Wasser und Ethylacetat wurden zugegeben und getrennt. Die Ethylacetatschicht wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, dreimal mit Salzwasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert um das rohe Produkt zu ergeben. Dieses wurde an Silicagel unter Verwendung von 20% Ethylacetat/Hexan chromatographiert um 4,2 g N-[[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-valinethylester, $m/e = 400 (M + Li)$, zu ergeben.

Bezugsbeispiel 7c: N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, Ethylester



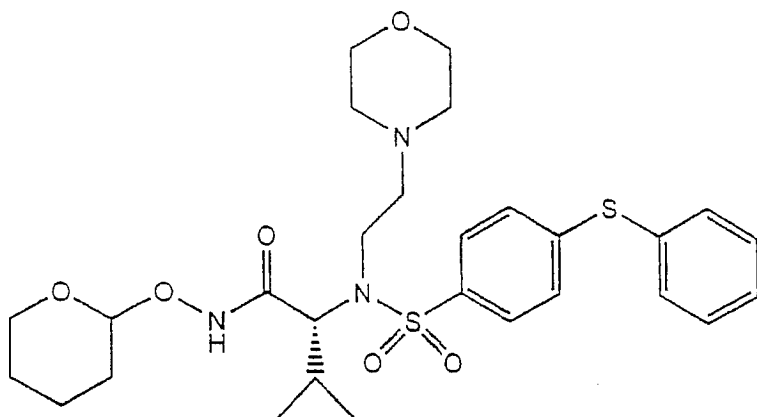
[0140] Zu einer Lösung von 4,35 g (11,0 mmol) N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-valinethylester aus Beispiel 7b in 22 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden 3,08 g (16,6 mmol) 4,2-Chlorethylmorpholinhydrochlorid, gefolgt von 4,58 g (33,1 mmol) pulverförmigem Kaliumcarbonat, gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 17 Stunden lang auf 50°C erhitzt, abgekühlt, und Wasser und Ethylacetat wurden zugegeben. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt, dreimal mit Salzwasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert um 6,7 g der in der Überschrift genannten Verbindung N-[[4-(Phenylthio)-phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, Ethylester, m/e = 507 (M + H) zu ergeben, welcher zur Verwendung in der nächsten Stufe geeignet war.

Bezugsbeispiel 7d: N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, Hydrochloridsalz



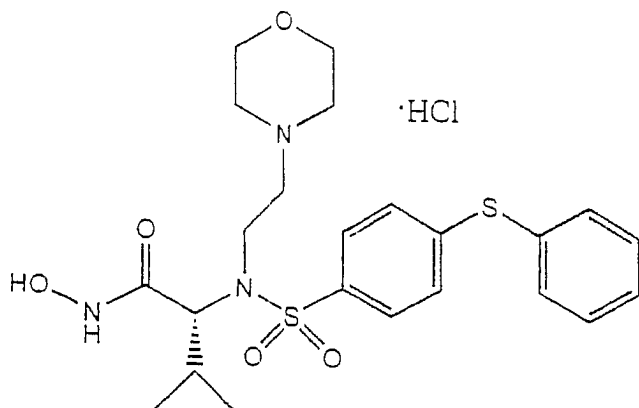
[0141] Zu einem Gemisch von 6,2 g (12,2 mmol) N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, Ethylester, aus Beispiel 7c in 91 ml Wasser wurden 91 ml 12 N Salzsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch 21 Stunden lang unter Rühfluss erhitzt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt um 6,29 g N-[[4-(Phenylthio)-phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, Hydrochloridsalz, m/e = 479 (M + H), zu ergeben.

Bezugsbeispiel 7e: 3-Methyl-2R-[[[(4-phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanamid



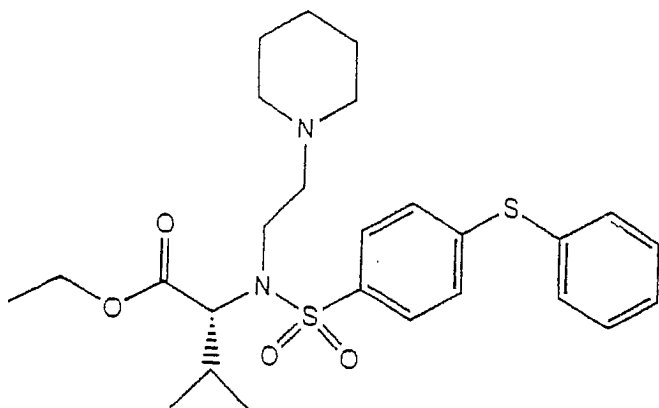
[0142] Zu einer Lösung von N-[[[(4-Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-D-valin, Hydrochloridsalz, aus Beispiel 7d (6,2 g, 12 mmol) in 45 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden N-Hydroxybenzotriazol (1,94 g, 14,4 mmol), N-Methylmorpholin (7,9 ml, 72 mmol), O-Tetrahydro-2H-pyran-2-ylhydroxylamin (4,37 g, 37,3 mmol) und anschließend N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (3,23 g, 16,8 mmol) gegeben. Nach 21-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden Ethylacetat und Wasser zugegeben und die organische Schicht abgetrennt, dreimal mit Salzwasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert um das rohe Produkt zu ergeben. Dieses wurde an Silicagel unter Verwendung von 50 bis 100% Ethylacetat/Hexan, gefolgt von 5% Methanol/Ethylacetat, chromatographiert um 3-Methyl-2R-[[[(4-phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanamid (4,9 g), m/e = 578 (M + H), zu ergeben.

Beispiel 7f: N-Hydroxy-3-methyl-2R-[[[(4-phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]butanamid, Monohydrochlorid



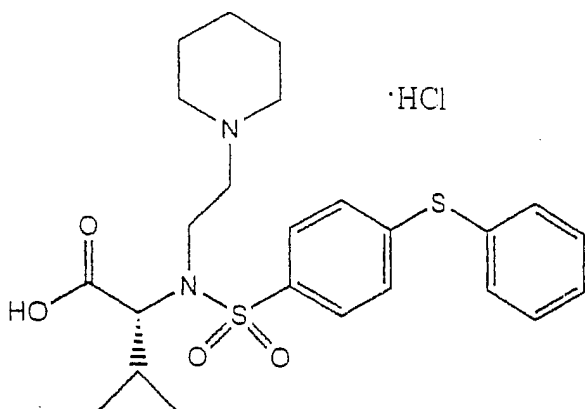
[0143] Durch eine Lösung von 3-Methyl-2R-[[[(4-phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanamid aus Beispiel 7e (4,9 g) in 40 ml wasserfreiem Methanol, die in einem Eisbad gekühlt wurde, wurde 15 Minuten lang wasserfreie, gasförmige Salzsäure durchgeleitet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und die Feststoffe mit Diethylether verrieben um reines N-Hydroxy-3-methyl-2R-[[[(4-phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]butanamid, Monohydrochlorid (3,75 g), m/e = 494 (M + H), zu ergeben.

Bezugsbeispiel 8a: N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(1-piperidiny)ethyl]-D-valin, Ethylester



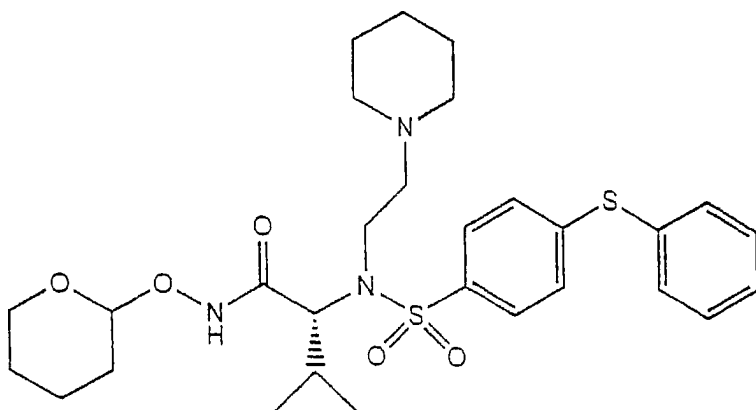
[0144] Zu einer Lösung von N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-D-valinethylester von Beispiel 7b (3,00 g, 7,62 mmol) in 17 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde 1-(2-Chlorethyl)-piperidinhydrochlorid (2,10 g, 11,4 mmol), gefolgt von pulverförmigem Kaliumcarbonat (3,16 g, 22,9 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 15 Stunden lang auf 50°C erhitzt, abgekühlt, und Wasser und Ethylacetat wurden zugegeben. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt, dreimal mit Salzwasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert um das rohe Produkt zu ergeben. Dieses wurde an Silicagel unter Verwendung von 5% Methanol/Ethylacetat chromatographiert um N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(1-piperidiny)ethyl]-D-valin, Ethylester (3,50 g), m/e = 505 (M + H), zu ergeben.

Bezugsbeispiel 8b: N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-(2-(1-piperidiny)ethyl)-D-valin, Hydrochloridsalz



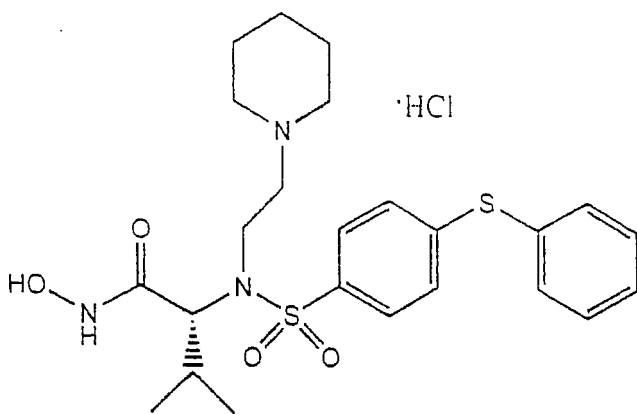
[0145] Zu einem Gemisch von 3,5 g N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(1-piperidiny)ethyl]-D-valin, Ethylester, aus Beispiel 8a in 51 ml Wasser wurden 51 ml 12 N Salzsäure gegeben und das Reaktionsgemisch 20 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt um N-[[4-(Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(1-piperidiny)ethyl]-D-valin, Hydrochloridsalz (3,5 g), zu ergeben, welches zur Verwendung in der nächsten Stufe geeignet war.

Bezugsbeispiel 8c: 3-Methyl-2R-[[[4-phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(1-piperidiny)-ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanamid



[0146] Zu einer Lösung von N-[[[4-Phenylthio)phenyl]sulfonyl]-N-[2-(1-piperidiny)ethyl]-D-valin, Hydrochloridsalz, aus Beispiel 8b (3,5 g, 6,8 mmol) in 23 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde N-Hydroxybenzotriazol (1,10 g, 8,2 mmol), N-Methylmorpholin (4,5 ml, 40,9 mmol), O-Tetrahydro-2H-pyran-2-ylhydroxylamin (2,48 g, 21,1 mmol) und anschließend N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (1,83 g, 9,54 mmol) gegeben. Nach 25-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden Ethylacetat und Wasser zugegeben und die organische Schicht wurde abgetrennt, dreimal mit Salzwasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert um das rohe Produkt zu ergeben. Dieses wurde an Silicagel unter Verwendung von 0 bis 100% Tetrahydrofuran/Ethylacetat chromatographiert um reines 3-Methyl-2R-[[[4-phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(1-piperidiny)ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanamid (2,9 g), m/e = 576 (M + H), zu ergeben.

Beispiel 8d: N-Hydroxy-3-methyl-2R-[[[4-phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(1-piperidiny)ethyl]amino]butanamid, Monohydrochlorid



[0147] Durch eine Lösung von 3-Methyl-2R-[[[4-phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(1-piperidiny)-ethyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanamid aus Beispiel 8c (2,98 g, 5,18 mmol) in 20 ml wasserfreiem Methanol, die in einem Eisbad gekühlt wurde, wurde 15 Minuten lang wasserfreier, gasförmiger Chlorwasserstoff durchgeleitet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und die Feststoffe mit Diethylether verrieben um N-Hydroxy-3-methyl-2R-[[[4-phenylthio)phenyl]sulfonyl]-[2-(1-piperidiny)ethyl]amino]butanamid, Monohydrochlorid (2,46 g), m/e = 492 (M + H), zu ergeben.

Beispiel 9: Inhibierung von Metalloprotease in vitro

[0148] Mehrere der wie in den voranstehenden Beispielen beschriebenen hergestellten Verbindungen wurden im Hinblick auf ihre Aktivität durch einen in vitro-Test untersucht. Dabei wurde das Verfahren von Knight et al., FEBS Lett. 296(3): 263 (1992), angewendet. Kurz gesagt, wurden 4-Aminophenylquecksilber(II)-acetat (AP-MA) oder Trypsin-aktivierte MMPs mit verschiedenen Konzentrationen der Inhibitorverbindungen 5 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubiert.

[0149] Genauer gesagt, wurden rekombinante humane MMP-13- und MMP-1-Enzyme in den Laboratorien

der Patentinhaberin hergestellt. MMP-13 wurde in Baculovirus als ein Proenzym exprimiert und zunächst mittels einer Heparin-Agarose-Säule und anschließend mittels einer chelatisierenden Zinkchloridsäule gereinigt. Das Proenzym wurde zur Verwendung in dem Test durch APMA aktiviert. In transfizierten HT-1080-Zellen exprimiertes MMP-1 wurde von Dr. Howard Welgus von der Washington University, St. Louis, MO, bereitgestellt. Das Enzym wurde ebenfalls unter Verwendung von APMA aktiviert und anschließend mittels einer Hydroxamsäure-Säule gereinigt.

[0150] Das Enzymsubstrat ist ein Methoxycumarin-enthaltendes Polypeptid mit der folgenden Sequenz: MCA-ProLeuGlyLeuDpaAlaArgNH², worin MCA für Methoxycumarin steht und Dpa für 3-(2,4-Dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionylalanin steht. Dieses Substrat ist von Baychem als Produkt M-1895 kommerziell verfügbar.

[0151] Der für den Test verwendete Puffer enthielt 100 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 10 mM CaCl₂ und 0,05% Polyethylenglykol-(23)-laurylether bei einem pH-Wert von 7,5. Die Tests wurden bei Raumtemperatur durchgeführt, und Dimethylsulfoxid (DMSO) bei einer Endkonzentration von 1 Prozent wurde verwendet um die Inhibitorverbindungen aufzulösen.

[0152] Die getestete Inhibitorverbindung in DMSO/Puffer-Lösung wurde verglichen mit einer gleichen Menge von DMSO/Puffer ohne Inhibitor als Kontrolle unter Verwendung von Microfluor™ White-Platten (Dynatech). Die Inhibitor- oder Kontrolllösung wurde 10 Minuten lang in der Platte belassen, und das Substrat wurde zugegeben um eine Enkonzentration von 4 µM zu ergeben.

[0153] In Abwesenheit von Inhibitoraktivität wurde ein fluorogenes Peptid an der gly-leu-Peptidbindung gespalten, wobei das stark fluorgene Peptid von einem 2,4-Dinitrophenyl-Quencher getrennt wurde, was zu einer Zunahme der Fluoreszenzintensität (Anregung bei 328 nm/Emission bei 415 nm) führt. Die Inhibierung wurde gemessen als Verringerung der Fluoreszenzintensität als Funktion der Inhibitorkonzentration unter Verwendung eines Perkin Elmer L550-Plattenlesers. Die IC₅₀-Werte wurden aus diesen Werten berechnet. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Inhibierungstabelle dargestellt und als IC₅₀ angegeben.

Inhibierungstabelle
IC₅₀-Werte in nM
MMP-ENZYM-INHIBIERUNGSPROFIL

VERBINDUNG VON	MMP-13 IC ₅₀ (nM)	MMP-1 IC ₅₀ (nM)
Beispiel 1g	1,9	1.500
Beispiel 2e	0,5	2.000
Beispiel 3g	0,5	1.800
Beispiel 4f	0,1	>10.000
Beispiel 5f	1,6	>10.000
Beispiel 6e	0,1	4.000
Beispiel 7f	0,3	560
Beispiel 8d	1	500

Beispiel 10: In vivo-Angiogenese-Test

[0154] Die Untersuchung der Angiogenese hängt von einem verlässlichen und reproduzierbaren Modell für die Stimulierung und Inhibierung der neovaskulären Antwort ab. Der "corneal micropocket assay" (Hornhaut-Mikrotaschen-Test) stellt ein solches Modell für die Angiogenese in der Cornea der Maus bereit; siehe A Model of Angiogenesis in the Mouse Cornea; Kenyon, BM, et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, Juli 1996, Bd. 37, Nr. B.

[0155] Bei diesem Test werden einheitlich große Hydron™-Pellets, die bFGF und Sucralfat enthalten, hergestellt und chirurgisch in das Stroma der Maus-Cornea nahe des temporalen Limbus eingepflanzt. Die Pellets werden gebildet durch Herstellen einer Suspension von 20 µl steriler Salzlösung, die 10 µg rekombinantes bFGF, 10 mg Sucralfat und 10 µl von 12% Hydron™ in Ethanol enthält. Die Aufschlammung wird dann auf ein 10

× 10 mm großes Stück steriles Nylonmaschensieb aufgebracht. Nach dem Trocknen werden die Nylonfasern des Maschensiebs getrennt um die Pellets freizusetzen.

[0156] Die Cornea-Tasche wird gebildet durch Betäuben einer 7 Wochen alten, weiblichen C57B1/6-Maus und anschließendes Proptosieren des Auges mit einer Juwelier-Pinzette. Unter Verwendung eines Seziernikroskops wird eine zentrale, intrastromale, lineare Keratotomie von etwa 0,6 mm Länge mit einer #15 chirurgischen Klinge parallel zur Insertion des lateralen Rectusmuskels durchgeführt. Unter Verwendung eines abgewandelten Katarakt-Messers wird eine lamellare Mikrotasche in Richtung auf den temporalen Limbus präpariert. Ein einzelnes Pellet wird auf der Hornhautoberfläche am Grund der Tasche mit einer Juwelierzange platziert. Das Pellet wird anschließend bis zum temporalen Ende der Tasche voranbewegt. Anschließend wird antibiotische Salbe auf das Auge aufgebracht.

[0157] Die Verabreichung an die Mäuse erfolgt während der Dauer des Tests täglich. Die Dosierung erfolgt auf der Basis der Bioverfügbarkeit und Gesamtwirksamkeit der Verbindung. Eine beispielhafte Dosis beträgt 50 mg/kg bid, po. Die Neovaskularisation des cornealen Stromas beginnt ungefähr an Tag 3, und diese kann unter dem Einfluss der getesteten Verbindung bis Tag 5 fort dauern. An Tag 5 wird das Ausmaß der angiogenen Inhibierung durch Betrachtung des neovaskulären Fortschritts mittels eines Schlitzlampen-Mikroskops bewertet.

[0158] Die Mäuse werden betäubt, und das untersuchte Auge wird nochmals proptosiert. Die maximale Länge der Neovaskularisation, die sich von dem limbalen vaskulären Plexus zu dem Pellet erstreckt, wird gemessen. Zusätzlich wird die angrenzende periphere Zone der Neovaskularisation als Uhr-Stunden gemessen, wobei ein Bogen von 30 Grad einer Uhr-Stunde entspricht. Die Fläche der Angiogenese wird wie folgt berechnet.

$$(0,4 \times \text{Uhr-Stunden} \times 3,14 \times \text{Gefäßlänge (in mm)})$$

Fläche =

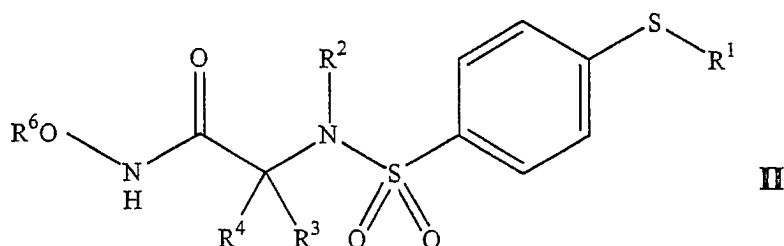
$$\frac{\quad}{2}$$

[0159] Die untersuchten Mäuse werden anschließend mit Kontrollmäusen verglichen, und der Unterschied in der Fläche der Neovaskularisation wird festgestellt. Eine in Betracht gezogene Verbindung zeigt typischerweise etwa 25 bis etwa 75% Inhibierung, wohingegen das Kontrollträgermaterial 0% Inhibierung zeigt.

[0160] Anhand der voranstehenden Beschreibung kann der Fachmann ohne Weiteres die wesentlichen Merkmale dieser Erfindung feststellen und kann verschiedene Veränderungen und Abwandlungen der Erfindung vornehmen um sie an verschiedene Anwendungen und Bedingungen anzupassen, ohne vom Geist und Umfang der Erfindung abzuweichen.

Patentansprüche

1. Verbindung oder Salz davon, wobei die Verbindung in der Struktur der Formel II entspricht:



worin:

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Heterocyclo-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Arylcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Halogen-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylaryl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkylaryl-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxyaryl-, C₁-C₁₂-Alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkylthioaryl-, Arylthio-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkylthioar-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylthioarylsubstituenten, dem Sulfoxid eines der genannten Thiosubstituenten, dem Sulfon eines der genannten Thiosubstituenten, Aryl-, Heteroaryl-, und kondensierten Ringstruktursubstituenten umfassend zwei oder mehr 5- oder 6-gliedrige Ringe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl, Heteroaryl, Carbocyclyl und Heterocyclyl, worin: der Aryl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Heteroaryl-Substituent, den R¹ umfassen kann, optional substituiert ist mit ei-

nem oder mehr Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Nitro, Cyano, Perfluor-C₁-C₁₂-alkyl, Trifluormethyl-C₁-C₁₂-alkyl, Hydroxy, Thiol, Hydroxycarbonyl, Aryloxy, Arylthio, Arylamino, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, Aryl, Heteroaryloxy, Heteroarylthio, Heteroarylamino, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, Heterocyclooxy, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, Heterocyclothio, Heterocycloamino, C₃-C₈-Cycloalkyloxy, C₃-C₈-Cycloalkylthio, C₃-C₈-Cycloalkylamino, Heteroar-C₁-C₁₂-alkoxy, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylthio, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylamino, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio, Ar-C₁-C₁₂-alkylamino, Heterocyclo, Heteroaryl, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyl, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyloxy, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyloxy, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkylthio, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkylthio, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-Alkylhydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio, Amino, C₁-C₁₂-Alkylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkylcarbonylamino, Heterocycloalkylcarbonylamino, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylcarbonylamino, Heterocycloalkyloxy, C₁-C₁₂-Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Ar-C₁-C₁₂-alkylsulfonylamino, Heteroarylsulfonylamino, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylsulfonylamino, C₃-C₈-Cycloalkylsulfonylamino, Heterocycloalkylsulfonylamino, N-monosubstituiertes Amino-C₁-C₁₂-alkyl, und N,N-disubstituiertes Amino-C₁-C₁₂-alkyl, worin

der (die) Substituent(en) an dem monosubstituierten oder disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoff ausgewählt ist (sind) aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-carbonyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl und C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl, oder der Stickstoff des disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyls und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden;

R² unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer Hydrido-, C₁-C₁₂-Alkyl-, Aryl-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-, Heteroaryl-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-, C₂-C₁₂-Alkyl-, C₂-C₁₂-Alkenyl-, Thiol-C₁-C₁₂-alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Heterocycloalkyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Heterocycloalkyl-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Amino-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxycarbonylar-C₁-C₁₂-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, N-monosubstituierten Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl- und N,N-disubstituierten Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-Gruppe, worin:

der (die) Substituent(en) an dem monosubstituierten oder disubstituierten Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoff ausgewählt ist (sind) aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl und C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl,

das disubstituierte Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden, oder

die Aryl- oder Heteroarylgruppe optional substituiert ist mit einem oder mehr Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einer Halogen-, C₁-C₁₂-Alkyl-, C₁-C₁₂-Alkoxy-, Nitro-, Cyano-, Perfluor-C₁-C₁₂-alkyl-, Trifluormethyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-, Thiol-, Hydroxycarbonyl-, Aryloxy-, Arylthio-, Arylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-, Aryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylthio-, Heteroarylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl, Heterocyclooxy-, Heterocyclothio-, Heterocycloamino-, C₃-C₈-Cycloalkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkylthio, C₃-C₈-Cycloalkylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkoxy-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylthio-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio-, Ar-C₁-C₁₂-alkylamino-, Heterocyclo-, Heteroaryl-, Arylazo-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyl-, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyloxy-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyloxy-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkoxyaryl-, Arylthio-C₁-C₁₂-alkylthioaryl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkylthioaryl-, Arylthio-C₁-C₁₂-alkoxyaryl-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio-, Amino, C₁-C₁₂-Alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, C₃-C₈-Cycloalkylcarbonylamino-, Heterocycloalkylcarbonylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylcarbonylamino-, C₁-C₁₂-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkylsulfonylamino-, Heteroarylsulfonylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylsulfonylamino-, C₃-C₈-Cycloalkylsulfonylamino-, Heterocycloalkylsulfonylamino-, N-monosubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl- and N,N-disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Gruppe, worin

der (die) Substituent(en) an dem monosubstituierten oder disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom ausgewählt ist (sind) aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-carbonyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl und C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl oder

das disubstituierte Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden;

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido, C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-C₁-C₁₂-alkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl, Heterocyclo, Heterocycloalkyl, Hydro-

xyrcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxyrcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxyrcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, Hydroxyrcarbonyl, C₁-C₁₂-Alkoxyrcarbonyl, Perfluor-C₁-C₁₂-alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethyl-C₁-C₁₂-alkyl, Thiol-C₁-C₁₂-alkyl, C₁-C₁₂-Alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl, Arylthio-C₁-C₁₂-alkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylthio-C₁-C₁₂-alkyl, einem Sulfoxid eines der genannten Thiosubstituenten, einem Sulfon eines der genannten Thiosubstituenten, Aminocarbonyl, Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, N-monosubstituiertem Aminocarbonyl, N,N-disubstituiertem Aminocarbonyl, N-monosubstituiertem Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl und N,N-disubstituiertem Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl, worin:

die Substituenten an dem monosubstituierten oder disubstituierten Aminocarbonyl- oder Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl und C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl oder das Stickstoffatom des disubstituierten Aminocarbonyls oder Aminocarbonyl-C₁-C₁₂-alkyls und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden;

R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydrido und C₁-C₁₂-Alkyl;

R⁶ für Hydrido, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Aryl-C₁-C₁₂-alkyl, oder substituiertes Aryl-C₁-C₁₂-alkyl steht;

soweit nichts anderes angegeben ist, Aryl jeweils Phenyl oder Naphthyl ist;

soweit nichts anderes angegeben ist, Heterocyclo jeweils ein gesättigter oder teilweise ungesättigter monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Heterocyclus ist, der ein oder mehr Heteroatome enthält, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel; und

soweit nichts anderes angegeben ist, Heteroaryl jeweils ein aromatischer monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Heterocyclus ist, der ein oder mehr Heteroatome enthält, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel.

2. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei der Aryl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- und Heteroaryl-Substituent, den R¹ umfassen kann, substituiert ist mit einem oder mehr Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einer Halogen-, C₁-C₁₂-Alkyl-, C₁-C₁₂-Alkoxy-, Nitro-, Cyano-, Perfluor-C₁-C₁₂-alkyl-, Trifluormethyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-, Thiol-, Hydroxycarbonyl-, Aryloxy-, Arylthio-, Arylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-, Aryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylthio-, Heteroarylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₁₂-Alkoxyrcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Heterocyclooxy-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Heterocyclothio-, Heterocycloamino-, C₃-C₈-Cycloalkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkylthio-, C₃-C₈-Cycloalkylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkoxy-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylthio-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio-, Ar-C₁-C₁₂-alkylamino-, Heterocyclo-, Heteroaryl-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxyrcarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyl-, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyloxy-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyloxy-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxyrcarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxyrcarbonyl-C₁-C₁₂-alkyl-, C₁-C₁₂-Alkylhydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxyrcarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxyrcarbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio-, Amino-, C₁-C₁₂-Alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, C₃-C₈-Cycloalkylcarbonylamino-, Heterocycloalkylcarbonylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylcarbonylamino-, Heterocycloalkyloxy-, C₁-C₁₂-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkylsulfonylamino-, Heteroarylsulfonylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylsulfonylamino-, C₃-C₈-Cycloalkylsulfonylamino-, Heterocycloalkylsulfonylamino-, N-monosubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl- und N,N-disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkylgruppe, worin der (die) Substituent(en) an dem monosubstituierten oder disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom ausgewählt ist (sind) aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxyrcarbonyl, C₁-C₁₂-Alkoxyrcarbonyl und C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl oder das Stickstoffatom des disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyls und zwei daran gebundene Substituenten einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden.

3. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei die Aryl- oder Heteroarylgruppe des R²-Substituenten substituiert ist mit einem oder mehr Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einer Halogen-, C₁-C₁₂-Alkyl-, C₁-C₁₂-Alkoxy-, Nitro-, Cyano-, Perfluor-C₁-C₁₂-alkyl-, Trifluormethyl-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-, Thiol-, Hydroxycarbonyl-, Aryloxy-, Arylthio-, Arylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkyl-, Aryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylthio-, Heteroarylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Heterocyclooxy-, Heterocyclothio-, Heterocycloamino-, C₃-C₈-Cycloalkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkylthio-, C₃-C₈-Cycloalkylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkoxy-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylthio-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-, Ar-C₁-C₁₂-alkylthio-, Ar-C₁-C₁₂-alkylamino-, Heterocyclo-, Heteroaryl-, Arylazo-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxyrcarbonyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyl-, C₁-C₁₂-Alkylcarbonyloxy-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonyloxy-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxy-C₁-C₁₂-alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxyrcarbonyl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkoxyaryl-, Arylthio-C₁-C₁₂-alkylthioaryl-, Aryloxy-C₁-C₁₂-alkylthioaryl-, Arylthio-C₁-C₁₂-alkoxyaryl-, Hydroxycarbo-

nyl-C₁-C₁₂-alkoxy-, Hydroxycarbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio-, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₁₂-alkylthio-, Amino, C₁-C₁₂-Alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, C₃-C₈-Cycloalkylcarbonylamino-, Heterocycloalkylcarbonylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylcarbonylamino-, C₁-C₁₂-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Ar-C₁-C₁₂-alkylsulfonylamino-, Heteroarylsulfonylamino-, Heteroar-C₁-C₁₂-alkylsulfonylamino-, C₃-C₈-Cycloalkylsulfonylamino-, Heterocycloalkylsulfonylamino-, N-monosubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl- und N,N-disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Gruppe, worin:

der (die) Substituent(en) an dem monosubstituierten oder disubstituierten Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom ausgewählt ist (sind) aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, Ar-C₁-C₁₂-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Ar-C₁-C₁₂-alkoxy-carbonyl, C₁-C₁₂-Alkoxy-carbonyl und C₁-C₁₂-Alkylcarbonyl oder das disubstituierte Amino-C₁-C₁₂-alkyl-Stickstoffatom und zwei daran gebundene Substituenten eine 5- bis 8-gliedrige Heterocyclo- oder Heteroarylring bilden.

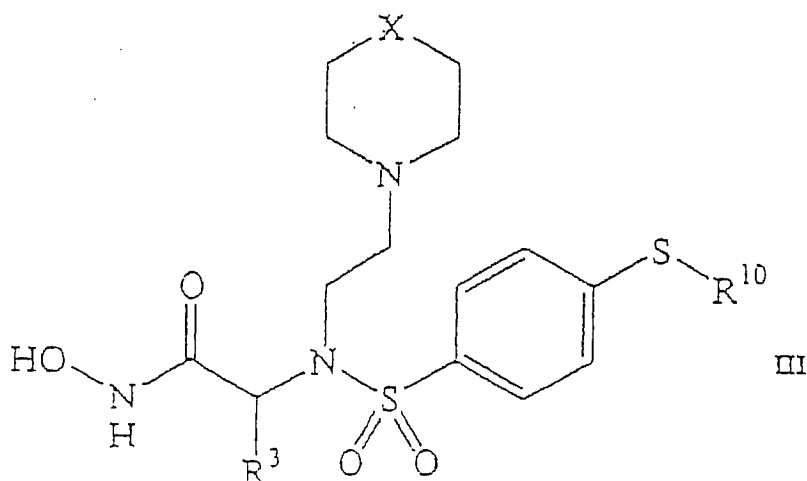
4. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei der R²-Substituent eine C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₁₂-alkyl- oder Heterocycloalkyl-C₁-C₁₂-alkylgruppe ist.

5. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei R¹ eine Aryl-, Heteroaryl- oder C₃-C₈-Cycloalkylgruppe ist.

6. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei R¹ eine Aryl- oder Heteroarylgruppe ist.

7. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei R¹ Phenyl ist.

8. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in der Struktur der Formel III entspricht:

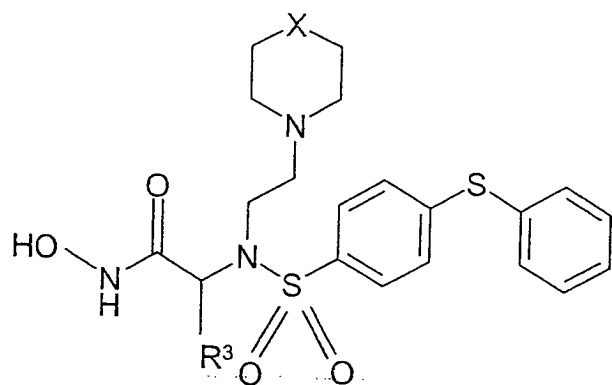


worin R¹⁰ ein 6-gliedriger Aryl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Heteroarylring ist und X O oder CH₂ ist.

9. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 8, wobei R¹⁰ eine Aryl- oder Heteroarylgruppe ist.

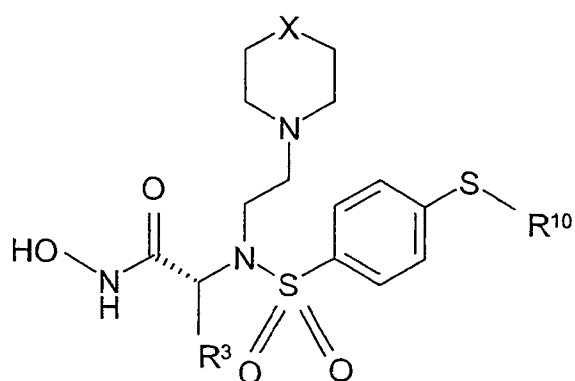
10. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 8, wobei R³ eine C₁-C₁₂-Alkylgruppe ist.

11. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 8, entsprechend der Struktur der Formel IIIA:



IIIA

12. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 8, wobei die Verbindung in der Stereokonfiguration der Formel V entspricht:



V

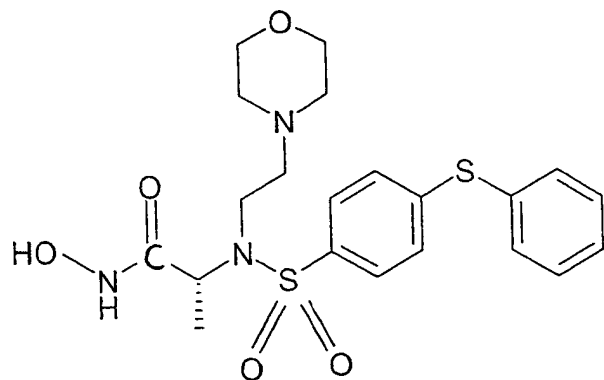
13. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei R⁶ Hydrido ist.

14. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 2, wobei R⁶ Hydrido ist.

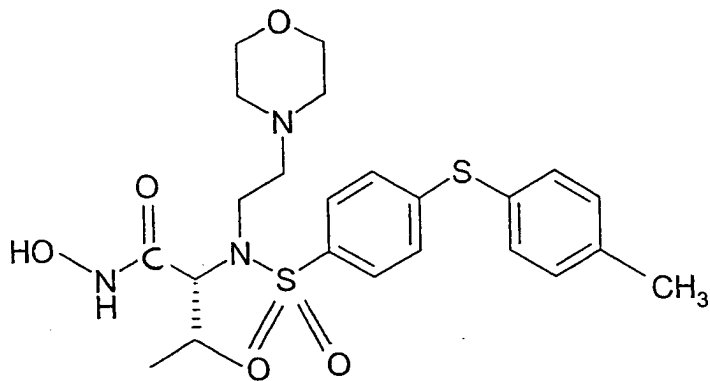
15. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 3, wobei R⁶ Hydrido ist.

16. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 13, wobei der R²-Substituent eine C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₁₂-alkyl- oder Heterocycloalkyl-C₁-C₁₂-alkylgruppe ist.

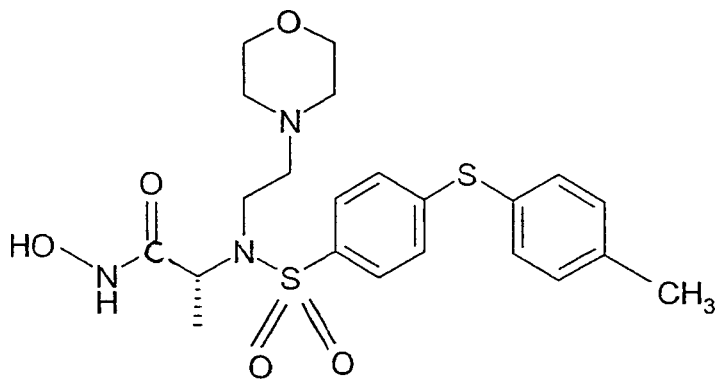
17. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in der Struktur der folgenden Formel entspricht:



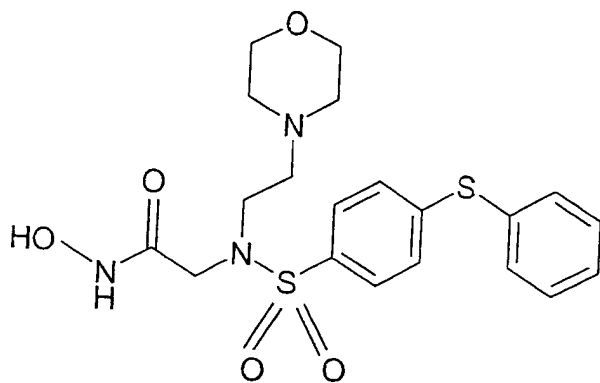
18. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in der Struktur der folgenden Formel entspricht:



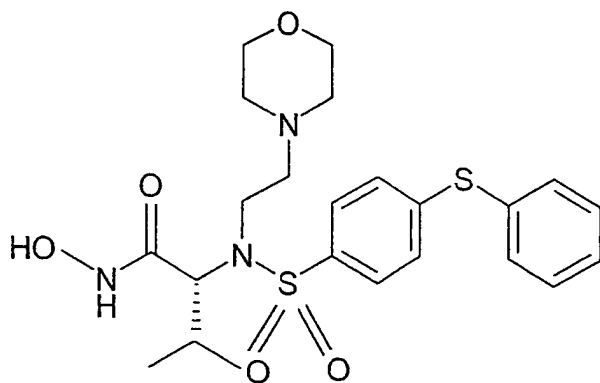
19. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in der Struktur der folgenden Formel entspricht:



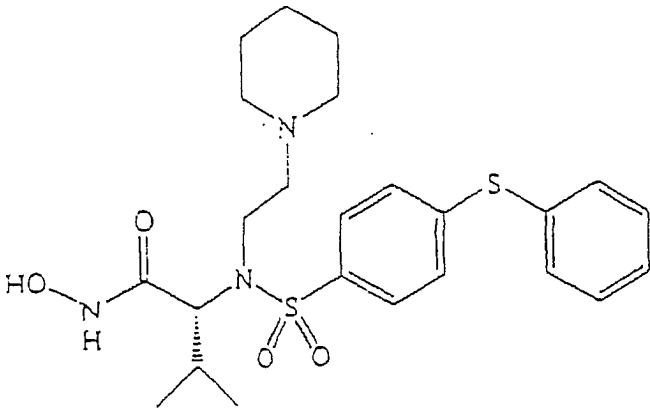
20. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in der Struktur der folgenden Formel entspricht:



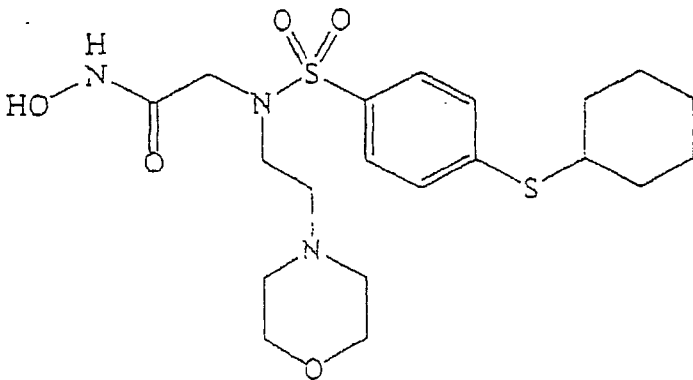
21. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in der Struktur der folgenden Formel entspricht:



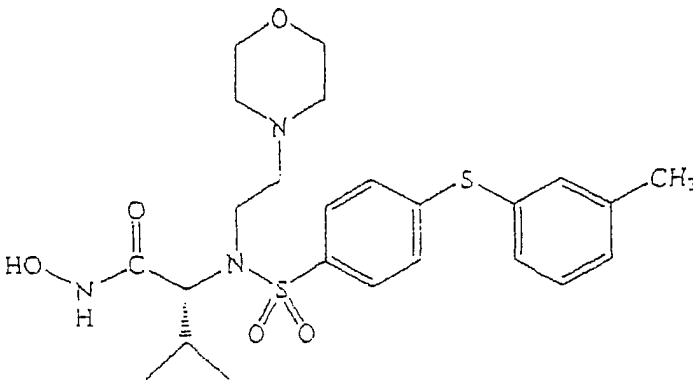
22. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in der Struktur der folgenden Formel entspricht:



23. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in der Struktur der folgenden Formel entspricht:



24. Verbindung oder Salz davon nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in der Struktur der folgenden Formel entspricht:



25. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 13 oder eines Salzes davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Krankheitsbilds, das mit pathologischer Matrixmetalloproteaseaktivität zusammenhängt.

26. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 14 oder eines Salzes davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Krankheitsbilds, das mit pathologischer Matrixmetalloproteaseaktivität zusammenhängt.

27. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 15 oder eines Salzes davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Krankheitsbilds, das mit pathologischer Matrixmetalloproteaseaktivität zusammenhängt.

28. Verwendung nach Anspruch 25, wobei der R²-Substituent eine C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₁₂-alkyl- oder Heterocycloalkyl-C₁-C₁₂-alkylgruppe ist.

29. Verwendung nach Anspruch 25, wobei R¹ eine Aryl-, Heteroaryl- oder C₃-C₈-Cycloalkylgruppe ist.

30. Verwendung nach Anspruch 25, wobei R¹ eine Aryl- oder Heteroarylgruppe ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen